This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UC-NRLF
B 3 887 841

Main Lib. Physiol. Lab.

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF CALIFORNIA.
GIFT OF
MRS. WILLIAM H. CROCKER.
Class

BIOLOGY
LIBRARY
G

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN PRAG, PROF. M. JAFFE IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN ZÜRICH, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. E. KÜLZ IN MARBURG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. MARMÉ IN GÖTTINGEN, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN KÖNIGSBERG, PROF. M. v. NENCKI IN BERN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JULIUS SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN DORPAT, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. D. MEDIC. KLINIK IN KÖNIGSBERG I. PR. PROF. D. PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

ZWEIUNDZWANZIGSTER BAND.

MIT 5 TAFELN UND 1 HOLZSCHNITT.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1887.

Digitized by Google

BIOLOGY
LIBRARY
G

Main Lib.
Physiol. Lab.

Digitized by Google

Inhalt des zweiundzwanzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 27. October 1886).

Seite

I. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.
6. Ueber die Wirkungsweise des Schwefelwasserstoffes und der Schwefelalkalien. Von Dr. Julius Pohl, Assistenten des Instituts 1

II. Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.
Experimentelle Untersuchungen über Kohlenstaubinhalationen bei lungenkranken Thieren. Von Emil Korn, prakt. Arzt . . . 26

III. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.
61. Ueber die Wirkung des Coffeins als Diureticum. Von W. v. Schroeder 39

IV. Ueber Favuspilze. Von H. Quincke in Kiel. (Tafel I—III.) . . . 62

V. Arbeiten aus dem pharmakolog. Institute zu Strassburg.
62. Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Von Prof. R. Kobert, ehemaligem Assistenten des Laboratoriums 77

VI. Ueber die Wirkung des salzsauren Cocaïns auf die psychomotorischen Centra. Von Dr. L. J. Tumass. (Aus dem klinischen Laboratorium des Prof. C. P. Botkin.) 107

VII. Ueber Stickstoffausscheidung bei antipyretischer Fieberbehandlung. Von L. Riess 127

Drittes Heft

(ausgegeben am 17. November 1886).

VIII. Zur Kenntniss der Magenschleimhaut in krankhaften Zuständen. Erster Theil. Von Dr. Albert Sachs. (Preisgekrönt von der medicinischen Facultät zu Breslau.) (Tafel IV.) 155

IX. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität zu Prag.
7. Ueber die in abgestorbenen Geweben spontan eintretenden Veränderungen. Von Dr. Fr. Kraus, Assistenten der II. medicinischen Klinik 174

104147

Digitized by Google

Seite

X. Ueber die giftige Wirkung der chlorsauren Salze. Zur Erwiderung an B. J. Stokvis in Amsterdam. Von F. Marchand in Marburg 201

Viertes und fünftes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 8. Februar 1887).

XI. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

64. Ueber die Unveränderlichkeit des Kohlenoxydes und der Oxalsäure im thierischen Organismus. Von Dr. Gaetano Gaglio aus Girgenti 235

XII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

65. Ueber das Stoffwechselproduct des Pyridins. Von W. His, Cand. med. 253

XIII. Aus der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Ueber Hirndruck. II. Von H. Falkenheim und B. Naunyn, Königsberg in Preussen. 261

XIV. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

8. Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Dritte Mittheilung. Von F. Hofmeister. (Tafel V.) 306

XV. Magensaftsecretion und Blutalkalescenz. Von Carl v. Noorden, Docent für innere Medicin in Giessen 325

XVI. Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der acuten Morphinvergiftung und des Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Von Dr. Hermann Lenhartz, Docent für innere Medicin in Leipzig . . . 337

Sechstes Heft

(ausgegeben am 3. März 1887).

XVII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.

Die Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen. Von Dr. J. Geppert, Assistent am pharmakologischen Institut 367

XVIII. Ueber Luftschlucken und Schluckgeräusche. Von H. Quincke in Kiel 385

XIX. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institute zu Dorpat.

Ueber die Wirkungen des salzsauren Hyoscins. Nach den Versuchen des Herrn A. Sohrt. Mitgetheilt von Prof. R. Kobert. 396

Digitized by Google

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

I.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität zu Prag.

6. Ueber die Wirkungsweise des Schwefelwasserstoffes und der Schwefelalkalien.

Von

Dr. Julius Pohl,

Assistenten des Instituts.

In die Reihe jener Vergiftungen, die durch Raschheit ihres Verlaufes und die Schwere ihrer Erscheinungen stets das grösste Interesse erregt haben, zählt als eine der wichtigsten die Schwefelwasserstoffvergiftung. Schon das oft blitzartig schnelle Eintreten des Todes nach Aufnahme relativ kleiner Mengen, wie es in ähnlicher Weise fast nur noch bei der Cyanwasserstoffvergiftung zur Beobachtung kommt, musste seit jeher die Aufmerksamkeit der Aerzte erregen. Dazu kommt, dass das Schwefelwasserstoffgas als der wichtigste Bestandtheil des Cloakengases zu den verbreitetsten Giften gehört und sonach eine besondere hygienische und forensische Bedeutung besitzt.

Gestützt auf die Beobachtungen, die zuerst von Hallé, Orfila, Gaultier de Claubry und Chevalier an den Pariser Vidangeurs und Égoutiers gemacht und später von den deutschen Autoren Casper, Eulenburg, Blumenstock u. A. m. bestätigt und erweitert worden sind, lassen sich zwei Formen der Schwefelwasserstoffvergiftung unterscheiden.

Bei der ersten Form sinken die Leute momentan zusammen und gehen binnen wenigen Secunden bei aufgehobenem Bewusstsein zu Grunde („apoplektische Form der Schwefelwasserstoffvergiftung" nach Hasselt).

Bei der zweiten ist der Verlauf ein mehr schleppender. Bewusstlos, ohne jede spontane Bewegung, liegen die Vergifteten stundenlang da, bis endlich das tiefe Koma in den Tod übergeht; oder aber es wird das Koma unterbrochen von verschieden lang andauern-

Digitized by Google

den Krampfanfällen tonischer und klonischer Natur („tetanische Form" nach Hasselt).

Die bisherigen Bemühungen, zu einer einheitlichen Auffassung der Schwefelwasserstoffwirkung auf den thierischen Organismus zu gelangen, haben bisher zu keinem abschliessenden Resultat geführt. Die älteren Beobachter, geleitet von der Aehnlichkeit der Vergiftung mit der Erstickung, hielten diese in der That für die Todesursache bei der Schwefelwasserstoffvergiftung, ohne eine klare Vorstellung über das Wesen dieses Vorganges zu besitzen. Eingehender begründet wurde diese Lehre erst durch Hoppe-Seyler[1]), Diakonow[2]) und namentlich durch die Arbeit von Kaufmann und Rosenthal.[3])

Hoppe-Seyler stellte fest, dass die Farbenveränderung, welche sauerstoffhaltiges Blut beim Einleiten von Schwefelwasserstoff erfährt, zunächst auf eine Reduction, dann auf eine Zersetzung des Blutfarbstoffes zu beziehen ist. Diakonow erweiterte diese Beobachtungen dahin, dass, wie der Schwefelwasserstoff, so auch die Sulfide, welche sich bei Zusammentreffen desselben mit dem alkalischen Blut bilden müssen, auf das Blut reducirend und verändernd einwirken. Kaufmann und Rosenthal suchten in einer eingehenden experimentellen Untersuchung den Beweis zu erbringen, dass die Schwefelwasserstoffvergiftung in ihrem Wesen mit der Erstickung zusammenfällt. Trotz der Entschiedenheit, mit welcher Kaufmann und Rosenthal diese Auffassung verfechten, können sie doch die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass der Schwefelwasserstoff als solcher eine Wirkung auf nervöse Apparate ausübt. Für unbedingt nothwendig halten sie indessen diese Annahme zur Erklärung der Erscheinungen nicht. Auch Hoppe-Seyler (l. c.) hatte schon bemerkt, dass trotz reichlichem Sauerstoffgehalt des Blutes, ehe noch der Absorptionsstreifen des Sulfhämoglobins zwischen C und D im Spectrum desselben erscheint, der Tod eintreten kann, was offenbar mit der Annahme eines Erstickungstodes durch Sauerstoffentziehung oder Kohlensäureüberladung schwer zu vereinen ist.

Dass dem Schwefelwasserstoff neben seiner Wirkung auf den Blutfarbstoff ein specifischer, von seinem Reductionsvermögen völlig unabhängiger Einfluss auf den Organismus zukommt, ist besonders

1) Ueber Einwirkung des Schwefelwasserstoffes auf den Blutfarbstoff. Medicinisch.-chem. Untersuchungen. S. 151.

2) Ueber die Einwirkung des Schwefelwasserstoffes auf das Blut. Ibidem. S. 251.

3) Ueber die Wirkungen des Schwefelwasserstoffgases auf den thierischen Organismus. Reichert u. Du Bois' Archiv. 1865. S. 659.

Digitized by Google

von L. Hermann[1]) hervorgehoben worden. Hermann hält es für sehr wahrscheinlich, dass von den bei der Schwefelwasserstoffvergiftung zu beobachtenden centralen Functionsstörungen, als Erregung und Lähmung des Athem-, Vagus-, Gefässnerven- und Pupillendilatationscentrums, ferner Lähmung der Reflexcentren und der intracardialen Centren, höchstens die Wirkung auf die Medulla oblongata von einer Reduction des Blutes abzuleiten wäre. Auch Buchheim[2]), Seidel[3]), Laborde u. A. sprechen sich in ähnlichem Sinne aus.

Es ist befremdlich, dass Untersuchungen zur Entscheidung der Frage, ob man es beim Schwefelwasserstofftod mit einem Erstickungstod oder einer specifischen Wirkung dieses Gases zu thun hat, aus jüngster Zeit nicht vorliegen, wenn man von der kurzen vorläufigen Mittheilung von Smirnow[4]) absieht. Die nachstehenden Versuche wurden angestellt, um Anhaltspunkte zur Beurtheilung dieser Frage zu gewinnen. Zunächst war zu bestimmen, in welcher Form der Schwefelwasserstoff ins Blut gelangt, und in welcher Form er darin bestehen kann, sodann, welcher Art die Vergiftungserscheinungen sind und wodurch der Tod direct bedingt ist.

I. In welcher Form ist Schwefelwasserstoff im circulirenden Blut enthalten?

Wie bereits erwähnt, hat Diakonow das Verhalten der alkalisch reagirenden Blutsalze (Carbonate und Phosphate) gegen Schwefelwasserstoff geprüft. Er fand, dass sich beim Einleiten von Schwefelwasserstoff in Lösungen von kohlensaurem oder phosphorsaurem Natron Schwefelalkali bildet, das sich mit Hülfe der Natriumnitroprussidreaction nachweisen lässt, und dass sich beim Durchleiten von Luft durch diese Schwefelalkalilösung schwefligsaure und schwefelsaure Salze aus demselben bilden. Die gleichen Umsetzungen im Blute annehmend, schliesst er seinen Aufsatz mit folgenden Worten: „Die oben gezeigte Umwandlung der Blutplasmasalze in Schwefelalkalien und Oxydation derselben in unterschwefligsaure und schwefelsaure Salze erklären hinreichend die Reduction des Oxyhämoglobins und die bei der Intoxication zu beobachtenden Anfälle von Asphyxie.“ Es hat keine Schwierigkeit, die Richtigkeit der Dia-

1) Lehrbuch der Toxikologie. Berlin 1874. S. 128.

2) Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig 1878. S. 199.

3) Vergiftungen, in Maschka's Handbuch der gerichtlichen Medicin. S. 373.

4) Ueber die Wirkung des Schwefelwasserstoffes auf den thierischen Organismus. Centralblatt f. d. med. W. XXXVII. Bd. S. 641.

Digitized by Google

konow'schen Versuche zu bestätigen. Leitet man Schwefelwasserstoff in eines der genannten Salze oder in ein Gemenge derselben, so bildet sich Schwefelalkali, und zwar um so leichter, je alkalireicher die Verbindung ist. Das Schwefelalkali lässt sich mit Natriumnitroprussid, die aus den Carbonaten ausgetriebene Kohlensäure mit Barytwasser nachweisen. Leitet man umgekehrt durch eine neutrale Schwefelnatriumlösung oder durch eine solche nach Zusatz von neutralem Carbonat kohlensäurefreie Luft, so enthält der austretende Gasstrom, wie sich durch eine vorgelegte, mit Silberlösung beschickte Eprouvette leicht zeigen lässt, nur Spuren von Schwefelwasserstoff. Leitet man Kohlensäure durch die Lösung oder setzt etwas Bicarbonat zu, so zeigt die Reaction erhebliche Mengen von Schwefelwasserstoff an, und es ist beachtenswerth, dass bei Anwesenheit von selbst grossen Mengen neutralen Carbonates ein geringer Zusatz von doppeltkohlensaurem Salz genügt, um sehr deutliche Schwefelwasserstoffreaction des abströmenden Gases zu erzielen.

Die angeführte Thatsache, wonach Schwefelwasserstoff in eine Lösung von kohlensaurem (oder phosphorsaurem) Salz geleitet, Schwefelalkali bildet, umgekehrt Schwefelalkali sich mit kohlensaurem Salz unter Bildung von Schwefelwasserstoff umsetzt, kann nur so gedeutet werden, dass sich Schwefelwasserstoff und Kohlensäure in die vorhandenen Alkalien theilen. Das Verhältniss, in welchem sich diese Theilung vollzieht, ist, wie bekannt, von verschiedenen Momenten abhängig, namentlich, da es sich um gasförmige Stoffe handelt, von der Tension der Gase in dem mit der Flüssigkeit in Berührung stehenden Gasgemenge.

Je nachdem die Tension der Kohlensäure oder des Schwefelwasserstoffes überwiegt, wird die Menge der gebildeten Carbonate zu- oder abnehmen, ebenso die Menge der Schwefelalkalien ab- oder zunehmen. Gelangt Schwefelwasserstoff in die Lungenluft, so muss er seiner Tension entsprechend in das Blut diffundiren, wo es nun zur Bildung von Schwefelalkali kommt. Es vollzieht sich hier dasselbe, was geschieht, wenn schwefelwasserstoffhaltige Luft mit Blutserum ausserhalb des Körpers in Berührung kommt; man kann auch hier mit Hülfe der Natriumnitroprussidreaction das gebildete Schwefelalkali nachweisen. Da das Blut, auch das venöse, stets genug einfaches Carbonat enthält, um Kohlensäure binden zu können, so ist es auch immer in der Lage, von der Lunge aus eindringenden Schwefelwasserstoff zu binden, ohne dass eine Sättigung der Blutalkalien erfolgt. Aus diesem Grunde ist auch die dauernde Anwesenheit freien Schwefelwasserstoffes im Blute intra vitam ausgeschlossen,

Digitized by Google

und zwar aus demselben Grunde, aus dem man die Anwesenheit freien Sauerstoffes neben reducirtem Hämoglobin (Hüfner[1]) oder freier Kohlensäure neben einfachem Carbonat ausschliesst. Die Annahme, dass Schwefelwasserstoff frei im Blute oder den Geweben bestehe, wäre erst dann discutirbar, wenn einmal nachgewiesen würde, dass Schwefelwasserstoffgas frei in Lösungen von neutralem kohlensaurem oder phosphorsaurem Alkali bestehen kann; so lange dieser Beweis nicht erbracht ist, muss angenommen werden, dass Schwefelwasserstoffgas nur als Schwefelalkali im Blute kreist. Gelangt nun das circulirende Gemenge von Schwefelalkali, kohlensauren und phosphorsauren Salzen an eine Stelle, wo eine geringere Tension für Schwefelwasserstoffgas herrscht, so kommt es zu einer Abscheidung dieses Gases in diesen Raum hinein; ein solcher Raum ist für den thierischen Organismus der Lungenluftraum, wenn sich in ihm nach stattgefundener Inhalation die Tension des Gases verringert hat oder gar Null ist. Aehnliches gilt für die Aufnahme und Abgabe dieses Gases durch die Haut und Schleimhäute der Kaltblüter. In der That bemerkt man nach der Schwefelwasserstoffvergiftung bei der Intoxication mit dem Schlippe'schen Salz (Natriumsulfantimoniat), dessen Giftigkeit nach Lewin[2]) auf Schwefelwasserstoffentwicklung beruht, sowie bei der zu beschreibenden Schwefelalkalivergiftung Exhalation und Perspiration von Schwefelwasserstoff. Da dieses Gas im Blute nur als Schwefelalkali vorhanden gewesen sein kann, so muss bei allen diesen Vergiftungen das Schwefelalkali und nicht der freie Schwefelwasserstoff als das eigentliche toxische Moment aufgefasst werden.

II. Toxische Wirkung des Schwefelnatriums.

Nachdem wir nun wissen, dass der Schwefelwasserstoff im Blute nur als Schwefelalkali vorhanden sein kann, handelte es sich darum, den Einfluss des letzteren auf den thierischen Organismus kennen zu lernen. Zu diesem Behufe wurde in den folgenden Versuchen die neutrale Schwefelnatriumverbindung verwendet, um nicht durch Einwirkung einer differenten Basis die Deutung der Experimente zu erschweren. Die Versuche lehrten, dass das Schwefelnatrium schon in sehr kleinen Mengen den Tod bewirkt, ehe es noch zur Reduction des Blutes gekommen ist und zwar beim Warmblüter durch seinen

---

1) Wirkt ausgekochtes, völlig sauerstofffreies Wasser zersetzend auf Oxyhämoglobin? Zeitschrift f. phys. Chem. X. Bd. S. 224.

2) Virchow's Archiv. 74. Bd. S. 220.

Digitized by Google

lähmenden Einfluss auf die Centren des verlängerten Markes, beim Kaltblüter namentlich durch Gefährdung der Herzfunction.

Die Schwefelnatriumlösung wurde durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas in frische, aus Natriummetall bereitete Natronlauge dargestellt. Die Schwefelalkalilösung wurde sodann, um etwa vorhandene saure Sulfide in neutrale zu verwandeln, mit dem gleichen Volumen derselben Natronlauge versetzt. Der Gehalt der Lösung an Schwefelalkali wurde theils durch Wägung (als Schwefelsilber), theils titrimetrisch [1]) bestimmt.

Aus dem Vergiftungsbilde, wie es sich bei Fröschen (Esculenten wie Temporarien) nach grösseren Dosen (bis 0,01 g Schwefelnatrium) entwickelt, ist als constant hervorzuheben: Narkose, centrale motorische Lähmung, Verlangsamung der Herzfrequenz, allmähliche Abschwächung der Energie des Herzmuskels bis zum diastolischen Stillstand, fibrilläre Muskelzuckungen. Während grössere Dosen in 1½—2½ Stunden zum Tode führen, verstreichen bei kleineren oft mehr als 6 Stunden bis zum definitiven Herzstillstand. In einem vereinzelten Falle war Muskelstarre bei schlagendem Herzen eingetreten. Von zahlreichen Froschversuchen seien nur folgende hier angeführt.

Versuch 1.

4 h 44 m. Eine Temporaria erhält 0,01 Schwefelnatrium in den Brustlymphsack.

4 h 51 m. Deutliche Schwefelwasserstoffexhalation aus dem geöffneten Maul.

4 h 56 m. Auf den Rücken gelegt, bleibt das Thier ruhig liegen; nur auf Kneifen sich erhebend, hockt es dann wieder reactionslos und bewegungslos an einer Stelle.

Zunehmende Schwefelwasserstoffexhalation und -perspiration.

5 h 40 m. Vollständige motorische Lähmung.

5 h 45 m. Das Herz wird blossgelegt, Systolen schwach, unausgiebig. P = 18 in der Minute.

6 h 7 m. P = 12.

6 h 15 m. P = 24, gleich darauf kommt es zu einem eine Minute lang andauernden diastolischen Herzstillstand, dann erfolgen einige unvollständige Contractionen, hierauf neuerdings Stillstand. Dieses Phänomen wiederholt sich einige Male.

6 h 31 m. Atropininstillation.

---

1) Ein bestimmtes Volumen der Schwefelnatriumlösung wird mit einer gemessenen Menge Silbernitratlösung von bekanntem Gehalt gefällt, filtrirt, in einem aliquoten Theil des Filtrates das überschüssige Silber nach Volhard zurücktitrirt, der Gesammtüberschuss an Silberlösung von der verbrauchten Menge derselben abgezogen und aus dem gebildeten Schwefelsilber die Schwefelmenge der ursprünglichen Lösung berechnet.

Digitized by Google

6 h 32 m. P = 4 in der Minute, dann bleibender diastolischer Stillstand.

6 h 45 m. Ventrikelmusculatur mechanisch nicht mehr erregbar, nur die Vorhöfe reagiren auf tactile Reize. Muskeln von normaler Farbe; Blut, von grünlichem Farbenton, erweist sich mikroskopisch normal; spectroskopisch zeigt es die Absorptionsbänder des Oxyhämoglobins.

Versuch 2.

Kleine Temporaria, das Herz wird blossgelegt.

11 h 24 m. P = 60.

11 h 29 m. P = 56.

11 h 30 m. Injection von 0,01 Schwefelnatrium; nach derselben sofort Verlangsamung der Herzaction auf 18 (vielleicht reflectorisch ausgelöst durch die Aetzwirkung der stark alkalisch reagirenden Lösung).

11 h 35 m. P = 42, deutliche Exhalation und Perspiration von Schwefelwasserstoff.

11 h 36 m. P = 36, Systolen erfolgen allmählich, dauern länger und bewirken nur unvollständige Ventrikelentleerung.

11 h 59 m. P = 30.

12 h 10 m. Fibrilläre Zuckungen der gesammten quergestreiften Musculatur. Cornealreflex erhalten; ½ Minute lang andauernder diastolischer Herzstillstand, der Puls setzt dann wieder ein mit 24 Schlägen in der Minute.

12 h 14 m. Dasselbe Phänomen.

12 h 19 m. Ebenso.

12 h 20 m, 22 m, 28 m. Andauernde fibrilläre Zuckungen, P = 24.

12 h 30 m. Atropininstillation; nach 6 Schlägen durch 10 Minuten andauernder diastolischer Herzstillstand.

12 h 44 m. Mechanische Reizung der Ventrikelwand bewirkt keine typische Systole, sondern nur locale Einziehung. Blut mikroskopisch normal.

Die elektrische Erregbarkeit der quergestreiften Musculatur zeigte in diesen wie vielen anderen Versuchen keine Abweichung vom Normalen.

Bei Kaninchen ist das Vergiftungsbild mit Schwefelnatrium kein in seinen Einzelheiten immer gleichförmiges. Nach intravenöser Application treten bald früher, bald später heftige Krämpfe auf, die unter mühsamem stossweissen Athmen, kläglichem Schreien der Thiere, leichten Zitterbewegungen der Musculatur zum Tode führen.

Ist die Dosis sehr klein gegriffen, so können die sehr bedrohlichen Vergiftungserscheinungen rasch vorübergehen und das Thier zeigt dann so gut wie normales Verhalten.

Versuch 3.

Kaninchen 890 g schwer.

1 h 15 m. In die blossgelegte Jugularis werden 0,005 Schwefelnatrium injicirt. Sofort heftige, fast ½ Minute andauernde Convulsionen

Digitized by Google

(zuerst Schwimmbewegungen, dann tonische Streckungen der Extremitäten). Thier schreit auf; leichte Rotationsbewegungen der Bulbi. Die Extremitäten sind vom Körper abgestreckt, das Thier liegt auf dem Bauche, macht vergebliche Versuche, sich zu erheben. Sensibilität erhalten.

Puls in 10 Secunden = 38, Respiration = 13.

1 h 26 m. Thier erhebt sich wieder, Exhalationsluft riecht nach Schwefelwasserstoffgas.

1 h 30 m. Thier ganz normal, sucht vom Versuchstisch herunterzuspringen. P = 40, R = 13.

2 h — m. Nachdem sich das Thier vollständig erholt hat, erhält es neuerdings 0,01 Schwefelnatrium intravenös. Sofort stellt sich Opisthotonus, krampfhafte Streckung der Extremitäten mit folgender Lähmung ein; das Thier fällt auf die Seite, macht mühsame Athembewegungen, sperrt das Maul auf; Respirationsstillstand. Es wird der Thorax eröffnet: Herz zeigt noch schwache Zuckungen. Herzblut dunkel; spectroskopisch deutlich Oxyhämoglobinstreifen nachweisbar.

Auch bei subcutaner Application des Schwefelalkalis pflegen in der Regel Convulsionen das Vergiftungsbild zu beherrschen, doch ist der Eintritt derselben der ungünstigen Resorptionsbedingungen wegen verzögert. Beachtenswerth ist, dass in diesen Fällen die Convulsionen anfallsweise mehrmals eintreten können, bevor das Thier erliegt.

Nur ausnahmsweise wurde beobachtet, dass die Convulsionen fehlten und die Thiere unter allmählich zunehmender Lähmung, Apathie, Steigerung der Athemfrequenz und unter allgemeiner Erschöpfung zu Grunde gingen.

Versuch 4.

Mittelgrosses Kaninchen erhält um 12 h. 35 m. 0,02 SNa_2 subcutan; Thier schreit heftig, macht Fluchtbewegungen, beruhigt sich wieder.

1 h 26 m. Convulsionen, Opisthotonus; Thier liegt matt auf der Seite.

1 h 30 m. Neuerdings Convulsionen, tonische Streckung der Extremitäten, Schwefelwasserstoffexhalation.

1 h 34 m. Thier schreit auf, agonale Respiration, Protrusio bulbi, Respirationsstillstand.

1 h 35 m. Das blossgelegte Herz schlägt noch, das Blut zeigt spectroskopisch den Streifen sauerstofffreien Hämoglobins, keinen Sulfhämoglobinstreifen.

Versuch 5.

1100 g schweres Kaninchen.

9 h 29 m. 0,13 Schwefelnatrium werden subcutan injicirt.

9 h 49 m. Ebenso.

10 h 10 m. Hochgradige Respirationsbeschleunigung.

10 h 30 m. 0,13 Schwefelnatrium.

Thier schreit auf, macht Fluchtbewegungen, fällt dann paretisch auf die Seite, schwacher Geruch der Exhalationsluft nach Schwefelnatrium.

Digitized by Google

10 h 45 m. Thier sperrt einige Male nach Luft schnappend mühsam das Maul auf, Zitterbewegungen der Bauchmusculatur. Tod.

Spectroskopisch zeigt das dem Thiere sogleich nach dem Tode entnommene Blut nur Oxyhämoglobin, kein reducirtes, kein Sulfhämoglobin.

Zur Sicherstellung der Todesursache bei der Schwefelnatriumvergiftung wurden Kymographionversuche angestellt. Sie lehrten ohne Ausnahme, dass das Schwefelnatrium rapide Blutdrucksenkung hervorruft, der die Thiere bei hinreichend starker Dosis (auf 1 Kilo Thier circa 0,006 g Schwefelnatrium) oft binnen wenigen Secunden erliegen.

Versuch 6.

1600 g schweres Kaninchen.

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
6 54 10	Respiration 13 in 10 Secunden	103	25
25		110	25
	Intravenöse Injection von 0,01 SNa_2		
32	Convulsionen, Dyspnoe	120	
57	Fibrilläre Zuckungen	84	
55 9	Beiderseitige Vagotomie	81	42
19	Respiration sehr verlangsamt	62	
45		58	
56 10		48	
59 30		20	
7 — 10	Compression der Aorta abdom.	48	
	In den nächsten Minuten sinkt der Druck trotz nochmaliger Compression der Aorta auf	0	

Das blossgelegte Herz schlägt noch, das Blut zeigt spectroskopisch den Oxyhämoglobinstreifen.

Von den beobachteten Erscheinungen erheischen die Blutdrucksenkung sowie die Convulsionen nähere Untersuchung. Um zu entscheiden, ob die beobachteten Krämpfe spinalen oder cerebralen Ursprunges sind, wurden folgende Experimente angestellt:

Versuch 7.

Einem über 1500 g schweren Hund wird um 11 Uhr Vormittags das Rückenmark dicht unter dem 7. Halswirbel durchschnitten. Es tritt vollständige Lähmung der hinteren Körperhälfte auf.

Bei der Untersuchung um 7½ Uhr Nachmittags macht das Thier mit den vorderen Extremitäten leichte spontane Bewegungen; in den hinteren Extremitäten sind nur auf starke Reize reflectorisch Bewegungen auszulösen.

7 h 34 m. Injection von 0,005 SNa_2 in die Vena jugularis.

Digitized by Google

Nach wenigen Secunden tritt krampfhafte Streckung der vorderen Extremitäten auf, die hinteren Extremitäten bleiben unbewegt.

Das Thier schreit, sperrt das Maul auf. Schwefelwasserstoffexhalation. Respirationsstillstand. Das blossgelegte Herz schlägt noch über $^1/_2$ Stunde fort.

Um dem Einwand zu begegnen, es seien in diesem Falle wegen allzu kurzen zeitlichen Zwischenraumes zwischen Rückenmarksdurchschneidung und Versuch die unterhalb der Schnittstelle gelegenen Partien weniger erregbar geworden, wurde der Versuch an einem Thiere wiederholt, wo seit der Rückenmarksdurchschneidung einige Tage verflossen waren.

Versuch 8.

Einem 5050 g schweren Hund wird am 7. Mai in Aethernarkose das Rückenmark unterhalb des 8. Brustwirbels durchschnitten; am 13. Mai wird an dem Thier, das sich, bei deutlich erhaltener Reflexerregbarkeit des unter der Schnittfläche gelegenen Rückenmarkstheiles, unterdessen nur mühsam durch Bewegungen der vorderen Extremitäten rutschend fortbewegen konnte, der Schwefelnatriumversuch angestellt.

10 h 39 m 15 s. Injection von 0,005 SNa_2 in die Vena jugularis. Exspiratorische Dyspnoe, die vorderen Extremitäten werden krampfhaft vom Körper abgestreckt.

10 h 40 m 15 s. Muskelzittern der Bauchmusculatur, zuckende Bewegung der vorderen Extremitäten.

10 h 40 m 25 s. 0,01 SNa_2; sofort Dyspnoe, Schreien, Streckung der vorderen Extremitäten, während die hinteren in Ruhe verharren.

10 h 40 m 35 s. Das Thier hat sich beruhigt.

10 h 43 m. Einzelne Zuckungen der vorderen Extremitäten.

10 h 44 m. 0,01 SNa_2, sogleich hochgradige Dyspnoe, stertoröse Exspiration, Schreien des Thieres.

10 h 44 m 44 s. Ruhe, Reflexe erhalten.

10 h 50 m. 0,02 SNa_2, Dyspnoe durch 20 Secunden. Die Musculatur der oberen Extremitäten straff gespannt, der unteren schlaff.

11 h 7 m. 0,04 SNa_2, Dyspnoe, Schrei, das schon geschilderte Muskelspiel, Pupillen erweitert, Cornealreflex erhalten, Schwefelwasserstoffexhalation.

11 h 13 m. Defäcation, ungemein langsam vor sich gehend.

11 h 22 m. 3 ccm gesättigten Schwefelwasserstoffwassers. Dyspnoe, zuckende Bewegungen der vorderen Extremitäten.

11 h 27 m. 4 ccm Schwefelwasserstoffwasser. Dyspnoe durch 15 Secunden. Muskelzittern.

11 h 30 m. 0,13 SNa_2. Starke Dyspnoe durch 5 Secunden, Reflexe nicht mehr auslösbar, Respirationsstillstand.

11 h 34 m. Das blossgelegte Herz schlägt noch.

Die bei der Schwefelalkalivergiftung sich einstellenden Convulsionen sind also cerebraler Natur.

Digitized by Google

In Bezug auf die Blutdrucksenkung musste nach dem raschen Eintreten und Verlauf derselben ein centraler Ursprung wahrscheinlich sein. Obgleich der rapide Verlauf der Vergiftung es erheblich erschwerte, die nähere Ursache derselben nach den üblichen Methoden festzustellen, so gelang es doch, durch Versuche an curarisirten und künstlich ventilirten Thieren ein Absinken und schliessliches Ausfallen der Erregbarkeit des Vasomotorencentrums nachzuweisen, während die Innervation der peripheren Gefässe bis zum Tode keine auffallende Veränderung zeigte.

Versuch 9.

1850 g schweres Kaninchen.

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
11 9 52		126	24
11 35		128	23
46	1 ccm Curare intravenös, dann künstliche Respiration Präparation des Splanchnicus		
50		114	23
30	Reizung des peripheren Splanchnicus	129	17
52 39		116	23
53	0,01 SNa_2, unter Verlangsamung des Pulses auf 14 in 5 Secunden, sinkt der Druck auf	18	
54	Reizung des peripheren Splanchnicus	90	10
55		120	15
59 7		110	23
59 15	0,005 Schwefelnatrium		
42		67	9
	Splanchnicusreizung	132	10
12 7 20		102	23
35	0,005 Schwefelnatrium		
8		60	6
	Periphere Splanchnicusreizung		
8 48		108	11
14	0,008 Schwefelnatrium		
15		16	6
	Splanchnicusreizung	98	9
34		119	25
43	0,01 Schwefelnatrium		
35 3		71	
41		60	
	Splanchnicusreizung		
36		100	13

Das Blut in der Carotiscanüle geronnen; während der neuerlichen Präparation sinkt der Druck allmählich auf Null herab.

In einem zweiten, hier nicht näher auszuführenden Versuch am curarisirten Kaninchen zeigte es sich, dass während des durch eine

Digitized by Google

tödtliche Dosis Schwefelnatrium bedingten Abfalles des Blutdruckes Aussetzen der künstlichen Respiration und Ischiadicusreizung keinen Einfluss auf den Blutdruck hatten. Dass dieses Absinken Folge von Herzschwäche ist, wird dadurch unwahrscheinlich, dass das Herz in allen Fällen, wo die Thiere rasch genug vergiftet wurden, deutlich und kräftig pulsirte, dass ferner im Beginn der Blutdrucksenkung Compression der Aorta eine, wenn auch vorübergehende Hebung des Druckes zu bewirken vermochte (siehe Versuch 8). Man ist also genöthigt, für die Blutdrucksenkung centralen Ursprung anzunehmen, und zwar, da die Blutdrucksenkung erheblich bedeutender ist, als sie nach blosser Halsmarkdurchschneidung aufzutreten pflegt, wahrscheinlich derart, dass neben medullären auch die spinalen Vasomotorencentren gelähmt werden.

III. Todesursache bei der Schwefelnatriumvergiftung.

Es bleibt nunmehr zu untersuchen übrig, ob das Schwefelnatrium als solches oder vermittels im Blut aus demselben entstehender Verbindungen die Vergiftungserscheinungen und den Tod nach sich zieht. Schwefelnatrium, mit sauerstoffhaltigem Blut zusammengebracht, veranlasst allmählich sich einstellende dunkle Verfärbung desselben. Diese Farbenveränderung, die sich bei Körperwärme rascher, wenn auch immer noch langsam genug (im Verlaufe von $^1/_2 - 1$ Stunde), vollzieht, lässt sich spectroskopisch als durch Veränderung des Oxyhämoglobins bis zum völligen Schwinden desselben und durch Bildung des durch seinen Absorptionsstreifen charakterisirten Sulfhämoglobins bedingt erkennen. Es ist sonach möglich, wenn auch der Langsamkeit dieses Umwandlungsvorganges wegen unwahrscheinlich, dass die toxische Wirkung des Schwefelnatriums abhängig ist 1. von Oxydationsproducten des Schwefelnatriums, 2. von der durch dasselbe eingeleiteten Sauerstoffentziehung, 3. von anderweitigen giftigen Verbindungen, welche erst im Blute bei Berührung desselben mit Schwefelnatrium entstehen.

Von Oxydationsproducten kommen allenfalls schweflig- und unterschwefligsaure Salze in Betracht. Nun ist aber eine intensive Giftwirkung derselben nicht bekannt, sonach auch die Annahme, dass sie das eigentlich toxische Agens darstellen, unwahrscheinlich. Ich habe überdies Blutdruckversuche mit schwefligsauren und unterschwefligsauren Salzen angestellt und dabei Dosen intravenös eingeführt (0,4 g), die die letale Dosis Schwefelnatrium weit übersteigen, ohne andere als völlig negative Resultate zu erhalten.

Digitized by Google

Auch die Annahme, dass die Schwefelnatriumwirkung bedingt ist durch Sauerstoffentziehung, lässt sich als unstatthaft erweisen. Fürs Erste entsprechen die beobachteten Vergiftungserscheinungen nicht einer einfachen Erstickung. Die Blutdruckcurve lässt eine erhebliche Blutdrucksteigerung, die dem Erstickungstod regelmässig vorausgeht, vermissen. Es lässt sich weiter auf indirectem Wege zeigen, dass die Anwesenheit von reducirenden Substanzen im Blute nicht zu solchen Symptomen führt, wie die Schwefelnatriumvergiftung. Ich habe eine Reihe von Substanzen, die als starke Reductionsmittel bekannt sind, Kaninchen intravenös beigebracht, nämlich unterschwefligsaures, unterphosphorigsaures, phosphorigsaures Natron, Aldehyd, Aceton, gallussaures Natron und Pyrogallol.

Versuch 10.

Kaninchen 1400 g schwer.

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
6 27		111	25
27 15	0,1 unterschwefligs. Natron intravenös gegeben		
51		112	
30		108	24
30 24	0,3 " " " "		
48		118	23
37.		110	

Versuch 11.

1780 g schweres Kaninchen.

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
5 57		114	23
58	0,04 Na phosphorosum intravenös		
58 55		120	23
6 3	0,03 " " "	104	25
10		110	25
11	0,03 Na hypophosphorosum		
11 20		115	24
14	0,04 " "		
15		110	23

Digitized by Google

Versuch 12.

1650 g schweres Kaninchen.

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
6 16 44		124	20
49	0,4 g Aceton intravenös		
22 35		122	22
48	0,4 g Aceton		
27 48		120	24
58	0,4 g "		
28 20		120	25
33	0,2 g Aethylaldehyd		
40		122	
37		117	25
39	0,2 g "		
43		117	24
15	0,1 g "	113	25
40		112	25
43	0,1 g "		
47		112	23

Versuch 13.

1600 g schweres Kaninchen.

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
6 10 6		104	22
38	0,01 g Natrium gallicum	102	26
11 17		98	26
26	0,02 g " "		
45		101	26
19 40	0,01 g " "		
47		100	
20		102	28
21	0,01 g " "	100	23
41		100	
25	0,02 g " "		
31		98	25
	0,1 g Pyrogallol		
44		100	24
32 21		98	23
	0,1 g Pyrogallol. Das Thier wird unruhig, Blut in der Carotiscanüle venös		
34 42		113	
35		107	
40	0,2 g Pyrogallol	101	
43		98	24

Digitized by Google

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, haben alle diese reducirenden Stoffe keine dem Schwefelnatrium ähnliche Wirkung.

Ferner widerspricht der Annahme der Schwefelnatriumwirkung durch Sauerstoffentziehung die geringe Menge Schwefelnatrium, welche den Tod herbeizuführen hinreicht.

0,006 Schwefelnatrium, die letale Dosis pro Kilo Kaninchen bei intravenöser Application, bedürfen zu ihrer Oxydation, um in das unwirksame unterschwefligsaure Salz überführt zu werden

$$(2\,Na_2S + 2\,O_2 = Na_2S_2O_3 + Na_2O)$$

0,0025 g O = 1,7 ccm O bei 0° und 760 mm Hg-Druck.

Ein Kaninchen von 1 Kilo Gewicht würde also durch die letale Dosis Schwefelnatrium einen Sauerstoffverlust von 1,7 ccm O erleiden, ein Verlust, der durch Aufnahme von 8 ccm Luft ausgeglichen werden kann. Nun ist es an und für sich wenig wahrscheinlich, dass eine so geringe Steigerung des Sauerstoffverbrauches, selbst wenn sie sich momentan abspielt, Tod durch Asphyxie hervorruft. Vollends unwahrscheinlich erscheint aber diese Annahme, wenn man bedenkt, dass die Oxydation des Schwefelnatrium im Blute nur sehr langsam erfolgt, dass einige Centigramm Schwefelnatrium, mit sauerstoffhaltigem Blute gemengt, dem Blute seine arterielle Farbe erst nach halbstündigem Stehen (in der Wärme etwas rascher) nehmen und eine völlige Oxydation noch nach einer Stunde nicht eingetreten ist, wie schon daraus hervorgeht, dass das Blut dann immer noch nach Schwefelwasserstoff riecht. Da aber die angegebene Dosis innerhalb weniger Minuten den Tod herbeiführt, so ist es klar, dass hierfür nicht eine Sauerstoffentziehung verantwortlich gemacht werden kann. Damit steht auch im besten Einklang, dass die Untersuchung des Arterienblutes, in allen Fällen, wo sie vorgenommen wurde, spectroskopisch den gewöhnlichen Oxyhämoglobinstreifen zeigte.

Wenn man nach dem Gesagten noch immer bezweifeln wollte, dass das Schwefelnatrium als solches toxisch wirksam ist, dann bliebe nur die Annahme übrig, dass irgend ein anderer bei Berührung des Schwefelnatrium mit dem Blut gebildeter Stoff der Träger der Giftwirkung ist. Um über diese Möglichkeit klar zu werden, habe ich nachstehende Versuche angestellt. Dem Versuchsthier entnommene Blutproben wurden bei 40° Temperatur längere Zeit hindurch mit Schwefelnatrium digerirt, worauf das Blut, nach Eintritt deutlicher Veränderung desselben, dem Thiere wieder beigebracht wurde. Je nach Dauer dieser Einwirkung war in diesen Versuchen die Veränderung des Blutes und des Schwefelnatriums ungleich weit vorgeschritten, daher auch die Wirkungsweise desselben keine ganz gleichartige.

Digitized by Google

Versuch 14.

Mittelgrosses Kaninchen.

Der blossgelegten Carotis werden etwa 10 ccm Blut entnommen, mit einer die letale Grenze weit überschreitenden Menge von Schwefelnatrium, nämlich 0,06 g SNa_2 versetzt, durch $^3/_4$ Stunden geschlagen. Hierbei entwickelt sich deutlicher Geruch nach Schwefelwasserstoffgas, das Blut wird allmählich schwarz, theerartig, zeigt jedoch im Momente, wo es zur intravenösen Injection verwendet wird, noch die Oxyhämoglobinstreifen, keinen Sulfhämoglobinstreifen.

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
7 7 30		99	21
52	Injection von $3^1/_2$ ccm des colirten Blutes		
8	Während der Injection	102	21
9	Respiration 42	99	21
14	Injection von $3^1/_2$ ccm des Blutes		
34	Während der Injection	100	23
15		89	
17		97	25
23		100	24
	Injection von 2 ccm Blut		
24		97	25
33 53	Injection von 0,0073 g SNa_2		
34 3	Während der Injection momentan	116	
28	Convulsionen, Harnentleerung		
34	Vagotomie, Streckkrämpfe	58	18
38		20	
40		0	

Section: Herz schlägt noch, Blut aus den stark gefüllten Unterleibsvenen zeigt das (sauerstofffreie) Hämoglobinspectrum, keinen Sulfhämoglobinstreifen.

Versuch 15.

1650 g schweres Kaninchen.

18 ccm Blut, mit 0,088 g Schwefelnatrium versetzt, werden durch 1 Stunde geschlagen; hierbei entwickelt sich deutlicher Schwefelwasserstoffgeruch; das Blut wird colirt zur Injection verwendet. Es zeigt deutlich neben dem Sulfhämoglobinstreifen das Absorptionsband des reducirten Hämoglobins (Tabelle hierzu S. 17).

Section: Herz schlägt noch. Das Blut zeigt keinen Sulfhämoglobinstreifen, dagegen zwischen D und E zwei nicht vollständig confluirende Absorptionsbänder (reducirtes und Oxyhämoglobin).

Versuch 16.

Einem 2200 g schweren Kaninchen werden 11 ccm Blut aus der Carotis entnommen, mit 4 ccm einer 2,2 proc. Schwefelnatriumlösung versetzt. Nach einer Stunde, während welcher die Lösung erst in einem

Digitized by Google

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
7 37 10		95	26
	Injection von 1 ccm der Blutmischung		
38 2		110	26
41 20		96	24
41 35	" " 2 " " "		
		50	17
42		125	13
59		90	28
	" " 2 " " "		
57	Sofort Flankenschlagen, Convulsionen	59	23
8 1		119	19
34	Injection von 1 ccm Blutmischung		
	Convulsionen, Muskelzittern	39	
4		115	21
	Injection von 1 ccm Blutmischung		
30		62	13
5 50		112	23
11		107	
	Injection von 0,01 SNa_2		
30		48	
45		19	
12		0	

geschlossenen Gefäss geschüttelt, dann in den auf 38° erwärmten Ofen gestellt worden war, ist die Blutmischung tintenartig schwarz, zeigt deutlich den Sulfhämoglobinstreifen sowie das Absorptionsband des reducirten Hämoglobins. Mit dieser Mischung werden intravenöse Injectionen gemacht.

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
12 52		108	25
56	½ ccm der Blutmischung		
56 40	Bewegungen des Thieres, stertoröses Athmen	175,6	25
57		122	24
30		124	24
	½ ccm der Blutmischung		
57 45	Dyspnoe, krampfhafte Bewegungen d. Extremitäten	174	
50		159	
51		136	22
58 10	½ ccm der Blutmischung		
15		173	20
20		135	25
45	½ " " "	132	23
59		174	24
1		128	23

Digitized by Google

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
1 10	½ ccm der Blutmischung		
15		171	23
6 40		127	23
7		118	26
8	½ " " "		
15	Exspiratorische Dyspnoe	164	21
30		117	26
9 40	½ ccm der Blutmischung		
56	Dyspnoe	168	20
10 20		129	
40	½ ccm der Blutmischung		
55	Dyspnoe	165	20
11 35		130	25
	1 ccm der Blutmischung		
50	Tiefe Respiration, insbesondere forcirte Exspiration	161	23
12 15		132	24
50	1 ccm der Blutmischung. Krämpfe.		
13 15		76	
55	Ganz allmähliches Ansteigen des Druckes auf	170	
21 15		146	
20	½ ccm der Blutmischung		
30	Dyspnoe	159	
22 5		142	20
15	½ ccm der Blutmischung		
40		158	
23 50		145	
52	1 " " "		
24 15		158	
28 20		132	
25	0,016 Schwefelnatrium		
30	Tonische Krämpfe	91	
45	Muskelzittern	48	
	Respirationsstillstand	0	

Section: Herz schlägt noch, Blut zeigt Oxyhämoglobinstreifen neben reducirtem Hämoglobin.

Im Versuch 15 trat auf Injection des Schwefelnatriumblutes noch deutliche Blutdrucksenkung auf, doch erreichte dieselbe nicht denjenigen Grad, welcher etwa dem ursprünglich in einer gleichen Menge enthaltenen Schwefelnatrium entsprochen hätte. In diesem Falle war wohl ein Theil des dem Blute beigemengten Sulfids noch unverändert geblieben, wie ja auch die Blutprobe noch deutlichen Schwefelwasserstoffgeruch zeigte.

Im Versuch 14, namentlich aber 16, war infolge der ausreichenden Digestion die Wirksamkeit des Schwefelnatriums ganz geschwunden, nur einmal stellte sich vorübergehend eine nennenswerthe Blutdrucksenkung ein. Die charakteristische Wirkung des Schwefel-

Digitized by Google

natriums, die starke Blutdrucksenkung, fehlte sonach; sie nahm entsprechend der Oxydation des Schwefelnatriums oder der Reduction des Blutes nicht zu, sondern ab. Damit ist denn auch erwiesen, dass die charakteristischen Symptome der Schwefelnatriumwirkung diesem Stoffe selbst eigenthümlich sind, nicht aber von einem nachträglich im Blute entstandenen chemischen Körper abhängen. Zugleich lehren diese Versuche, insbesondere der 16., dass die Digestion des Blutes mit Schwefelnatrium in der That zur Bildung von toxisch wirksamen Stoffen Anlass giebt, namentlich solcher, welche den Blutdruck dauernd zu steigern vermögen. Es ist denkbar, dass diese Wirkung eine Folge der Sauerstoffverarmung oder der Anwesenheit reducirender Stoffe ist, eine Auffassung, die einer weiteren experimentellen Untersuchung würdig wäre, allein mit der Schwefelnatriumwirkung direct nicht zusammenhängt.

Fasst man das in diesem Abschnitt Gesagte zusammen, so kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, dass die Vergiftungssymptome nach Schwefelnatriumaufnahme durch eine specifische Wirkung des Schwefelnatriums auf nervöse Centren bedingt sind, und dass die Sauerstoffentziehung im Blute keinen Antheil an denselben hat.

IV. Ist man berechtigt die Schwefelwasserstoffwirkung als Schwefelalkaliwirkung aufzufassen?

In einem früheren Abschnitte dieser Arbeit wurde gezeigt, dass der Schwefelwasserstoff im Blute nicht im freien Zustande, sondern nur in Form von Sulfiden vorhanden sein kann. Man hat demnach zu erwarten, dass die Schwefelwasserstoffwirkung sich im Wesentlichen mit der Schwefelalkaliwirkung deckt, wenigstens insoweit, als sich nicht die Eigenschaften des Schwefelwasserstoffes als solchen vor seiner Verbindung mit den Alkalien des Blutes geltend machen können. Es ist nun denkbar, dass der Schwefelwasserstoff nach drei Richtungen hin eine Wirkung enthalten kann: 1. durch reflectorische Erregung des respiratorischen und vasomotorischen Centrums, wie sie durch reizende, stark riechende Substanzen hervorgerufen werden kann (Kratschmer-Hering[1]). 2. Durch Alkalibindung. Da das Schwefelwasserstoffgas eine Säure ist, so ist daran zu denken, dass seine Aufnahme eine tödtliche Herabsetzung der Blutalkalescenz veranlassen kann. 3. Erscheint der Fall möglich, dass das Schwefel-

1) Kratschmer, Ueber Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Athmung und Kreislauf. Sitzungsb. d. k. k. Akad. d. Wissenschaften. Math.-naturw. Kl. LXII. Bd. II. 1870.

Digitized by Google

wasserstoffgas ein so hohes Reductionsvermögen besitzt, dass es schon im Momente der Berührung mit dem Lungenblute eine erhebliche Sauerstoffentziehung zur Folge hat.

Was den 1. Punkt anbelangt, so lehrt der folgende Versuch (17), dass auch beim Aufnehmen von gasförmigem Schwefelwasserstoff die Schwefelalkaliwirkung sich einstellt. Eine wesentliche Bedeutung kommt dem Reflex vom Trigeminus auf das Vasomotorencentrum nicht zu; wenigstens ist das Vergiftungsbild nach Schwefelwasserstoffinhalation durch die Nase und nach Einblasen des Gases durch eine Trachealcanüle die gleiche.

Versuch 17.

1560 g schweres Kaninchen.

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
11 30		130	28
32	Einblasen von Schwefelwasserstoff in die Nase; sofort treten heftige Convulsionen auf.		
58	Der Blutdruck steigt auf	160	13
	sinkt dann innerhalb 13 Secunden auf	44	
	Aussetzen der Athmung		
13 50	Durch künstliche Respiration wird derselbe gehoben auf	169	
35 43		110	
38 7		70	17
22		75	
27	Neuerliches Einblasen von H_2S bewirkt nur vorübergehende Steigerung auf	81	
	Allmählich sinkt der Druck auf 0 herab		

Versuch 18.

1850 g schweres Kaninchen. Tracheotomie.

Einführen eines T-Rohres in die Trachea, durch welches nach Absperren des einen Astes in einem Moment etwa 50 ccm reinen Schwefelwasserstoffgases aus einem kleinen Gasometer einströmen gelassen werden. (Tabelle hierzu S. 21.)

Ob eine Säurewirkung in irgend erheblicher Weise im Vergiftungsbild überhaupt eine Rolle spielt, muss dahingestellt bleiben; jedenfalls kann die Alkalientziehung nicht als Ursache des Todes oder der dem Tode vorangehenden Erscheinungen aufgefasst werden. Nach den Untersuchungen von Walter[1]) lässt sich bei Kaninchen

1) Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv. VII. Bd. 2. Heft.

Digitized by Google

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
11 40 30		118	22
12 3		116	26
3 4	Einströmen von 50 ccm reinen H_2S		
	Sofort treten tonische und klonische Zuckungen der Extremitäten auf. Blutdruck steigt auf	147	
33	sinkt aber rasch unter Aussetzen der Respiration und Pulsverlangsamung auf	16	
50	Allmähliches Ansteigen auf	88	7
	Cornea anästhetisch. Blut in der Carotiscanüle dunkel. Allmählich sinkt der Druck bei andauernder Pulsverlangsamung auf 0		

Säuretod erzielen, wenn pro Tag und pro Kilo Thier mindestens 0,9 g Salzsäure zur Aufnahme kommen. 0,9 g Salzsäure entsprechen, wenn man das Alkalibindungsvermögen beider Säuren gleich setzt, etwa 0,42 g H_2S = 276 ccm SH_2 (bei 0° und 760 mm Barometerstand). Es müsste sonach ein 1 Kilo schweres Thier die enorme Menge von 276 ccm reinen Schwefelwasserstoffes aufnehmen, damit eine zum Tode führende Neutralisation des Blutes eintritt. Hierbei ist die Acidität des Schwefelwasserstoffes der Salzsäure als gleich angenommen, während doch erfahrungsgemäss das Vermögen des Schwefelwasserstoffes, Alkalien zu binden, ein viel geringeres ist als jenes der Salzsäure. Dass vielleicht bei sehr lang andauernder Schwefelwasserstoffinhalation, wo nach und nach doch bedeutende Mengen dieses Gases zur Aufnahme gelangen können, die Alkalientziehung schliesslich doch Antheil am Vergiftungsbild nimmt, scheint darnach nicht unmöglich, aber sehr unwahrscheinlich; für die acute Schwefelwasserstoffintoxication muss ein merklicher Einfluss derselben abgelehnt werden.

Es bleibt nun noch zu erwägen, ob die Wirkung des Schwefelwasserstoffes, wie so viele Autoren angenommen haben, auf einer Sauerstoffentziehung beruht. Es ist oben gezeigt worden, dass diese Annahme für das Schwefelalkali nicht zutrifft. Es könnte jedoch immerhin möglich sein, dass sich in diesem Punkte Schwefelnatrium und Schwefelwasserstoff verschieden verhalten, und es könnte das nicht befremden, da die freie Schwefelwasserstoffsäure zersetzlicher ist als ihr Natriumsalz. Dass sich Schwefelwasserstoff in dieser Richtung als viel wirksamer erweist, lehrt folgender Versuch.

Digitized by Google

Versuch 19.

Es werden gleich starke Lösungen von Schwefelwasserstoff und Schwefelnatrium hergestellt.

100 ccm H_2O lösen 323 ccm H_2S = 0,4845 g H_2S. Ein gesättigtes Schwefelwasserstoffwasser enthält also dem Gewichte nach etwa $^1/_2$ Proc. Schwefelwasserstoff.

Es wird nun eine in Bezug auf SH_2 gleich concentrirte Schwefelnatriumlösung angefertigt und zu je 10 ccm defibrinirten, mit Luft geschüttelten Kaninchenblutes je 5 ccm der Schwefelwasserstoff- und Schwefelnatriumlösung gesetzt. Die 1. Mischung zeigt, wie die spectroskopische Untersuchung lehrt, bereits nach 1 Minute den Streifen des reducirten Hämoglobins, wird rasch theerartig, schwarz und zeigt nach 11$^1/_2$ Minuten schwach den Sulfhämoglobinstreifen. Die 2. Probe (Blut + Schwefelnatrium) bleibt über $^1/_2$ Stunde der Farbe nach unverändert, entwickelt aber deutlichen Schwefelwasserstoffgeruch.

Wir können natürlich der grossen Schwefelwasserstoffmengen wegen, die bei Anstellung dieses Versuches in Action traten, das Resultat derselben nicht direct auf den thierischen Organismus übertragen, sondern müssen versuchen, auf anderem Wege zu einer zahlenmässigen Vorstellung über die durch Schwefelwasserstoff erzielbare Sauerstoffentziehung zu gelangen.

Rechnet man den Blutgehalt eines Kaninchens zu rund 7 Proc. des Gewichts, den Sauerstoffgehalt derselben nach den Untersuchungen von Walter zu 13,2 Proc., so berechnet sich pro Kilo Thier der Gehalt des Blutes an Sauerstoff auf 9,24 ccm O. Um Schwefelwasserstoff in unterschweflige Säure überzuführen, bedarf es für 1 Molekül SH_2 2 Moleküle O (resp. für 1 Volum H_2S 2 Volumina O). Nun geht aus den Versuchen von Kaufmann und Rosenthal (l. c.) hervor, dass zuweilen schon $^1/_2$—1 ccm reinen Schwefelwasserstoffes auf einmal eingeathmet tödtlich wirkt. Nimmt man an, dass sich diese Angaben zumindest auf Kaninchen von 1 Kilo beziehen, was jedenfalls noch zu tief gegriffen ist, da Kaufmann und Rosenthal nach ihren Bemerkungen an „grossen" Thieren experimentirten, so würde dies einen Sauerstoffverbrauch von 1—2 ccm O bedeuten, somit $^1/_{10}$ bis $^1/_5$ des im Blute vorräthigen Sauerstoffes. Das ist nun eine so geringe Aenderung seines Sauerstoffgehaltes, dass sie fast innerhalb physiologischer Grenzen fällt und leicht durch wenige Athemzüge ausgeglichen werden kann. Jedenfalls kann die Sauerstoffentziehung nicht zur Erklärung des Schwefelwasserstofftodes herangezogen werden, denn, wie aus vielfachen Versuchen bekannt ist, enthält das Blut erstickender Thiere in dem Moment des Aufgehobenwerdens des Conjunctivalreflexes nur noch Spuren von Sauerstoff.

Es muss also nach Ausschluss der vorgenannten Momente als

Digitized by Google

das Wahrscheinlichste erscheinen, dass die acute Schwefelwasserstoffwirkung auf eine Schwefelalkaliwirkung zurückzuführen ist. Man sollte vermuthen, dass es leicht gelingen müsse, den Beweis hierfür zu führen, indem man die Anwesenheit des Schwefelalkali in diesem Falle sicher stellt. Allein dies scheitert an der selbst bei sehr kleinen Dosen so heftigen Giftwirkung dieses Stoffes. Nimmt man die Blutmenge eines 1 Kilo schweren Kaninchens zu 70 g an und setzt voraus, dass von der tödtlichen Dosis von 0,006 nichts durch Oxydation verloren geht, sowie nichts in die Gewebe diffundirt, so entspricht dies einer Verdünnung des Schwefelnatriums auf 0,0085 Proc., eine Verdünnung, die die Auffindung des Schwefelnatriums schon in wässriger Lösung erschweren würde, im Blute aber wegen der Nothwendigkeit, Blutfarbstoff und Eiweisskörper auszufällen, also mehr oder weniger Zeit in Anspruch nehmender Proceduren, ein negatives Resultat giebt.

Die Unmöglichkeit des Nachweises von Schwefelalkali im Blut nach Schwefelwasserstoffinhalation kann also nicht gegen die Anwesenheit desselben im Blute intra vitam geltend gemacht werden.

Es bleibt daher als letztes, allerdings nur indirectes Mittel, um zu einem Urtheil zu gelangen, ob die Schwefelwasserstoffvergiftung auf Schwefelalkaliwirkung zu beziehen ist, der Vergleich der Vergiftungssymptome übrig. In dieser Richtung wäre erstlich zu bedenken, dass die Schwefelwasserstoffwirkung, beim Einathmen von Schwefelwasserstoff, durch die reflectorische Erregung des vasomotorischen und respiratorischen Centrum complicirt sein könnte. Wie jedoch oben erwähnt, spielt der Kratschmer-Hering'sche Reflex im Vergiftungsbild keine Rolle.

Ferner ist zu bedenken, dass die Untersucher über die Schwefelwasserstoffwirkung behufs genauer Analyse der Erscheinungen die Vergiftung mit Hülfe absichtlich niedrig gegriffener Dosen möglichst in die Länge zu ziehen suchten, wodurch es aber kam, dass die Erscheinungen, die vom venös gewordenen Blut abhängen, den eigentlichen Charakter der Schwefelwasserstoffwirkung in den Hintergrund drängten. Es kann nun nicht Aufgabe der vorliegenden Untersuchung sein, die Angaben der einzelnen Autoren wiederzugeben und die mannigfachen Widersprüche zwischen den Resultaten derselben aufzuklären. Dies würde eine besondere, ausführliche Untersuchung erheischen. Ich muss es mir an dieser Stelle genügen lassen, zu zeigen, dass die Erscheinungen, die man bei der acuten Schwefelwasserstoffvergiftung beobachtet hat, besser mit der Annahme im Einklang stehen, dass es sich hierbei um Schwefelalkaliwirkung handelt, die sich in

Digitized by Google

specifischer Weise auf nervöse Apparate erstreckt, als mit der zuerst von Kaufmann und Rosenthal ausgeführten Ansicht, wonach sie als Erstickung aufzufassen wären. In diesem Sinne ist hervorzuheben, dass bei der acuten Schwefelwasserstoff und Schwefelnatriumwirkung die wesentlichen Erscheinungen, nämlich mächtige Convulsionen, Respirationsstillstand und allgemeines Muskelzittern, zusammenfallen.

Im Verhalten des Blutdruckes zeigt sich insofern eine Differenz, als Kaufmann und Rosenthal der definitiven Blutdrucksenkung eine mehr oder weniger lang andauernde Erhöhung des Blutdruckes vorausgehen sahen. Nach meinen Versuchen zu schliessen, kann auch bei der Schwefelnatriumwirkung eine Blutdrucksteigerung zur Entwicklung kommen, doch nur dann irgend andauernd, wenn das Schwefelalkali langsam resorbirt wird, so dass sich allmählich Sauerstoffverarmung des Blutes entwickelt. Sollte der Schwefelwasserstofftod blos Erstickungstod durch Sauerstoffentziehung sein, so müsste auch bei acutester Vergiftung eine erheblich andauernde Blutdrucksteigerung sich einstellen. Der Versuch 18 lehrt aber, dass die Blutdrucksteigerung nur eine ganz vorübergehende ist.

Allein auch bei protrahirtem Verlauf zeigen Schwefelnatrium und Schwefelwasserstoff gleichartige Wirkung. Injicirt man einem Thier, dessen Blutdruck bestimmt wird, successive kleine Mengen Schwefelnatrium unter die Haut, so beobachtet man Erscheinungen, wie sie Kaufmann und Rosenthal nach subcutaner Injection von Schwefelwasserstoffwasser und Smirnow nach Inhalation sehr verdünnten Schwefelwasserstoffgases beobachteten, nämlich wiederholt auftretende Zuckungen und Convulsionen mit entsprechender Drucksteigerung.

Versuch 20.

2600 g schweres Kaninchen. (Auszug aus dem Versuchsprotokoll. Tabelle hierzu S. 25.)

Es ergiebt sich aus dem Gesagten, dass die Aehnlichkeit zwischen Schwefelnatrium- und Schwefelwasserstoffwirkung bedeutend genug ist, um die letztere zum grössten Theil auf Bildung von Schwefelalkali zurückzuführen. Zugleich muss aus dem Mitgetheilten geschlossen werden, dass dem Schwefelwasserstoff wie dem Schwefelalkali nicht blos die Fähigkeit der Sauerstoffentziehung, sondern eine specifische Wirkung auf nervöse Centren zukommt.

Mit diesem Nachweis ist auch die Schwierigkeit beseitigt, welche dem Unvoreingenommenen die Auffassung der Schwefelwasserstoffwirkung als Erstickung stets bereitet hat. So fanden Biefel und

Digitized by Google

Zeit		Druck in mm Hg	Puls in 5 Secunden
h m s			
11 43 32		141	25
34	0,01 SNa₂ subcutan		
47	Thier unruhig	167	18
45		142	25
12 25 28		127	26
	0,02 SNa₂ subcutan		
	Convulsionen, momentanes Ansteigen des Blutdruckes auf	181	
28		121	
37 15		121	
25	0,02 SNa₂ subcutan		
	Convulsionen	176	
42 34		121	

Poleck[1]) bei ihren Inhalationsversuchen mit Schwefelwasserstoff die Intensität und Raschheit der Vergiftung im Gegensatz zur Kohlenoxyd- und Kohlensäureintoxication so auffallend, dass auch sie die Möglichkeit einer specifischen Wirkung dieses Gases andeuten. Die zahlreichen Fälle von fast momentan eintretendem Tod nach Einathmen von Schwefelwasserstoffmengen, welche nachweislich noch zur Athmung genügende Sauerstoffmengen und keinen übermässigen Gehalt an Kohlensäure enthielten, verlieren jetzt ihren räthselhaften Charakter. (Vergl. diesbezüglich den bekannten Casper'schen Fall.[2]))

Nach dem Mitgetheilten erscheint somit unzweifelhaft, dass die acute, rasch zum Tode führende Vergiftung mit Schwefelwasserstoff hauptsächlich als Schwefelalkaliwirkung anzusehen ist. Was das Zustandekommen nicht so rasch verlaufender Fälle von Schwefelwasserstoffvergiftung anbelangt, so will ich auf dieselben hier nicht näher eingehen; gehört doch der Symptomencomplex dieser Vergiftung, der sich je nach Intensität und Dauer aus drei Theilbildern zusammensetzen kann (Schwefelalkalibildung, Sauerstoffentziehung, Alkalientziehung) zu den schwierigst zu untersuchenden. Ich halte es aber nicht für das geringste Ergebniss der vorstehenden Untersuchung, dass sie dazu geführt hat, diese Theilerscheinungen deutlich von einander zu trennen, und somit neue Gesichtspunkte zu ferneren Untersuchungen über die Schwefelwasserstoffwirkung ergeben hat.

1) Ueber Kohlendunst- und Leuchtgasvergiftung. Ztschr. f. Biologie. XVI. Bd. S. 362.

2) Casper's Handbuch der gerichtlichen Medicin. II. Bd. S. 519.

Digitized by Google

II.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Experimentelle Untersuchungen über Kohlenstaubinhalationen bei lungenkranken Thieren.

Von

Emil Korn,

prakt. Arzt.

Die Inhalationstherapie findet seit ihrer Einführung in die Praxis durch Sales-Girons eine ziemlich allgemeine Anwendung. Aber nicht gleichen Schritt mit der ausgedehnten Verbreitung der Methode halten die günstigen Erfolge. Die Inconstanz in den Heilresultaten findet vielleicht ihre Erklärung in unserer mangelhaften Kenntniss der Wege, welche die eingeathmeten Stoffe in kranken Lungen nehmen.

Denn fast alle die Inhalationslehre betreffenden Experimente beziehen sich auf Untersuchungen an Thieren mit gesunden Lungen; sie behandeln die Frage nach der Möglichkeit, vermittelst der Inhalation kleinste Partikelchen bis tief in das Lungengewebe einzuführen; sie suchen die Wege zu bestimmen, welche die inhalirten Stoffe weiterhin nehmen, und beschäftigen sich mit den secundären Veränderungen, welche die eingeathmeten Substanzen in der Lunge bewirken können. Diese Fragen haben in neuester Zeit eine umfangreiche Bearbeitung vor Allem von Arnold[1]) erfahren. Mit der Frage aber, ob und wie weit auf dem Wege der Inhalation zerstäubte Massen (resp. Medicamente) in erkranktes Lungenparenchym eindringen, haben sich die bisherignn Untersuchungen überhaupt nicht beschäftigt.

In der Literatur sind eigentlich nur zwei hierhergehörige Beobachtungen (Lewin, Zdekauer) an Kranken bekannt, in denen die kurz vor dem Tode inhalirte Substanz nach der Autopsie in den

1) Untersuchungen über die Staubinhalation und Staubmetastase. 1885.

Digitized by Google

Lungen nachgewiesen wurde. Die Experimente von Schueller[1]) sind für die vorliegende Frage nicht zu verwerthen, denn sie belehren uns nur darüber, dass durch die Inhalation bestimmter Substanzen artificiell tuberculöse Affectionen bei Kaninchen geheilt resp. günstig beeinflusst werden können, nicht aber darüber, ob die inhalirten Massen in die (spontan resp. künstlich) kranken Lungenpartien (Infiltrationsherde, Abscesse u. s. w.) einzudringen und also in loco affecto zu wirken vermögen.

Ich habe daher auf Anregung des Herrn Prof. Dr. J. Schreiber diese auf dem Gebiet der Inhalationslehre vorhandene Lücke durch einige Experimente auszufüllen versucht.

Die Versuche wurden ausschliesslich an Kaninchen angestellt und zwar, um Vergleichsobjecte zu haben, an gesunden wie an artificiell lungenkranken Thieren. Die Kaninchen wurden einer feinsten Holzkohlenstaub enthaltenden Atmosphäre in folgender Weise ausgesetzt. In einen grösseren Leinwandbeutel wurde feinste Kohle geschüttet, dieser selbst den Kaninchen über den Kopf bis zur Brust gezogen; von Zeit zu Zeit wurde der Beutel bewegt. Die Thiere sassen alsdann meistens ganz ruhig und athmeten so eine von Kohlenstaub ganz und gar erfüllte Luft verschieden lange Zeit. Nach beendigter Inhalation wurden die Thiere zum Theil durch Chloroform, zum Theil durch Verbluten etc. getödtet, die Lungen aus dem Thorax entfernt und nach einzelnen Untersuchungen des frischen Gewebes zur mikroskopischen Untersuchung in Alkohol conservirt. Aus den in Weingeist erhärteten Lungen wurden, nach geeigneter Vorbereitung mit Celloidin, mikroskopische Schnittpräparate gefertigt und diese wurden ungefärbt und gefärbt untersucht. Hierbei habe ich mich in Fällen einseitiger circumscripter Erkrankung der Lungen bemüht, möglichst symmetrische Partien der rechten und linken Lunge vergleichsweise zu untersuchen. Ich richtete mein Augenmerk zunächst darauf, ob überhaupt Kohlenstaub in die erkrankten Lungenpartien eingedrungen war; dann aber auch darauf, wie reichlich etwa die Anhäufung der inhalirten Kohlenpartikel in den kranken Theilen im Vergleich zu dem angrenzenden gesunden Gewebe und zu dem gesunden Gewebe überhaupt sei. Hinsichtlich der Erzeugung von pathologischen Zuständen in der Lunge kam es darauf an, wo möglich alle für die Inhalationstherapie in Betracht kommenden Lungenerkrankungen hervorzurufen, also acute wie chronische Pro-

1) Ueber therapeutische Versuche bei mit tuberculösen, scrophulösen, septischen Massen inficirten Thieren. Dieses Archiv. XI. Bd. Heft 1 u. 2. 1879.

Digitized by Google

cesse, einseitige, circumscripte wie diffuse Infiltrationen, Zerstörungen der Lunge (Abscesse) und Atelektasen. Mit Bestimmtheit die eine oder die andere Affection bei Kaninchen experimentell zu schaffen, gelingt kaum; man ist in dieser Beziehung sehr dem Zufall anheim gegeben. Im Grossen und Ganzen erreichten wir doch unser Ziel unter Anwendung von Injectionen von Ol. Terebinth., von tuberculösen Massen etc. in die Lungen. Die Einspritzungen wurden ausnahmslos in die rechte Lunge vorgenommen.

Zunächst wurde untersucht, wie viel Kohlenstaub bei der hier angewandten Inhalationsmethode in die Lungen gesunder Kaninchen eindringt.

Versuche an gesunden Kaninchen.

Versuch 1.

6. September 1884. Ein gesundes Kaninchen inhalirt in der oben geschilderten Weise am 6. und 7. September 1884 je 1½ Stunden, am 8. September ¾ Stunden lang Holzkohlenstaub; unmittelbar nach der letztmaligen Inhalation wird das Thier durch Nackenschlag getödtet.

Versuch 2.

7. April 1885. Ein gesundes Kaninchen inhalirt mit kurzen Unterbrechungen 3 Stunden; darauf wird es durch Chloroform getödtet und die Trachea vor Durchschneidung der grossen Halsgefässe abgebunden, worauf die Herausnahme der Lungen aus dem Thorax erfolgt.

Versuch 3.

7. April 1885. Wurde ebenso angestellt wie Versuch 2, nur währte die Inhalationsdauer 20 Minuten.

In allen 3 Fällen ergab die makroskopische Besichtigung ein anscheinend normales Verhalten der Lungen; in den beiden ersten fielen wohl hier und da einige blassröthliche Stellen auf, aber im Uebrigen fühlten sich die Lungen lufthaltig und knisternd an. Die mikroskopische Untersuchung ergab Abwesenheit jeder Erkrankung bis auf jene ganz vereinzelten hyperämischer erschienenen Partien, in welchen äusserst geringfügige, disseminirte Entzündungsherde, in zelligen Infiltraten bestehend, gefunden wurden.

Der Kohlenstaub fand sich in allen 3 Versuchen in gleichmässiger Vertheilung, und zwar vorzugsweise in den Bronchen und im interlobulären, viel weniger im interalveolären und peribronchialen Bindegewebe, theils frei, theils an zellige Elemente gebunden. Der Kohlenstaub war reichlicher vorhanden in den Lungen der beiden ersten Thiere als in denen des dritten und zwar entsprechend der längeren Inhalationsdauer.

Digitized by Google

Auffallend war jedoch, wie wenig Kohlenstaub im Ganzen in die gesunden Lungen von Kaninchen nach 20 Minuten bei fast 4 Stunden langer Athmung aus einer so zu sagen von feinstem Kohlenstaub ganz und gar erfüllten Atmosphäre eindringt. Denn auf mikroskopischen Schnitten sah man grosse, weite Bezirke, in denen Kohlenstaub in den Bronchen wie in den Lungen absolut fehlte, und in den übrigen, vielleicht in den wenigsten Bezirken war die Kohle auch nur in einzelnen kleinsten schwarzen Körperchen sichtbar; im 3. Versuch war Kohlenstaub geradezu nur in minimaler Menge vorhanden. In einigen Schnitten war von Kohle fast gar nichts anzutreffen, in anderen nur vereinzelte, häufig erst bei stärkerer Vergrösserung sichtbar werdende Kohlenpünktchen.

Versuch 4.

9. September 1884. Einem gesunden Kaninchen wird um die untere Thoraxapertur und um den oberen Theil des Abdomens eine schmale Gummibinde fest herumgelegt. In diesem Zustand inhalirt das Thier am 9. September 2¼ Stunden Vormittags und 1½ Stunden Nachmittags, am 10. September 1½ Stunden Kohlenstaub, worauf es getödtet wird.

Bei der Herausnahme der Lungen fallen auch hier vereinzelte, kleinste hyperämische Stellen an der Lungenoberfläche auf. Mikroskopisch stellen sie analoge, kleinste Entzündungsherde wie im Versuch 1 und 2 dar; im Uebrigen sind beide Lungen absolut normal.

Hinsichtlich des in die Lungen eingedrungenen Kohlenstaubes fällt sofort auf die überaus grosse Menge desselben. Die so ausgesprochene Reichlichkeit der inhalirten Kohle gegenüber der in den vorgenannten Versuchen kann durch die längere Inhalationszeit allein kaum erklärt werden. Vielleicht dürften dabei einen wesentlichen Factor die Verhältnisse darstellen, unter welchen das Kaninchen inhalirt hat, und welche das Thier zu verstärkter dyspnoetischer Athmung veranlasst hatten.

Versuche an kranken Kaninchen.

Acute einseitige, entzündliche Affectionen der Lunge mit einiger Sicherheit zu erzeugen, ohne das Leben der Thiere aufs Aeusserste zu gefährden, ist sehr schwer. 1—1½ Theilstriche einer Pravazschen Spritze Ol. Crotonis, selbst 2 Theilstriche einer mit Ol. Olivarum zu gleichen Theilen verdünnter Mischung von Ol. Crotonis in die eine Lunge eines Kaninchens injicirt, führten in 1 Stunde den Tod der Thiere herbei; andererseits konnten ½ Pravaz'sche Spritze 3 proc. Carbolsäurelösung und ¼ Spritze faulenden Blutes injicirt werden, ohne die geringsten krankhaften Veränderungen in den Lungen

Digitized by Google

zu bewirken. Am zweckmässigsten erschien mir hierzu die Injection von 2—3 Theilstrichen (Pravaz) Ol. Therebinth. rectificati. Die subacuten resp. chronischen Lungenerkrankungen erzeugte ich mit Perlsuchtflüssigkeit sowie mit auf Bacillen untersuchtem tuberculösem Sputum, welches ich gleichfalls einseitig injicirte; die erstere führte zu käsig-pneumonischen Herden mit secundärer Eruption miliarer Tuberkel in beiden Lungen, das letztere zu umfangreichen circumscripten Zerstörungen, Abscessen in der einen Lunge, daneben zu käsig-pneumonischen Herden, Verdickungen der Pleura sowie abgekapselten pleuritischen Exsudaten.

Versuch 5.

10. April 1886. Einem Kaninchen werden 2 Theilstriche Ol. Terebinth. rectificat. in die rechte Lunge injicirt; ca. $^1/_2$ Stunde später wird dasselbe der Kohlenstaubatmosphäre 3 Stunden lang mit $^1/_4$ stündigen Unterbrechungen ausgesetzt; unmittelbar nach beendigter Inhalation wird das Thier durch Chloroformnarkose getödtet und die Lungen nach Abbindung der Trachea aus dem Thorax entfernt.

Befund. Schon bei der makroskopischen Besichtigung fällt eine tief dunkelrothe Verfärbung des oberen Lappens der rechten Lunge auf, die stellenweise fast schwärzlich gefleckt erscheint; desgleichen zeigt sich eine minder intensive Röthe in einem kleinen Theil des mittleren Lappens, während sonst besondere Abnormitäten nicht nachzuweisen sind. Die Lunge fühlt sich in den hyperämischen Partien fester, in den übrigen Theilen vollständig lufthaltig an.

An den 18 Tage in Alkohol gehärteten und stückweise in Celloidin vorbereiteten Lungen ergiebt die mikroskopische Untersuchung Folgendes.

Rechter oberer Lappen. Schnitte aus demselben zeigen, dass es sich um einen Zustand hochgradigster Hyperämie mit Atelektase der Lunge handelt; die Alveolarräume sind stark verengt, die Alveolarsepta stark verbreitert, die Capillaren stärker gefüllt; in einzelnen Alveolen ist ein nicht zellenhaltiges, kein Fibrinnetz darstellendes, völlig amorphes, an gefärbten Präparaten nicht gut tingirbares Exsudat sichtbar.

Von Kohle ist in diesem Lappen in zahlreichen, den verschiedensten Theilen entnommenen Schnitten absolut nichts vorhanden, weder im interlobulären Bindegewebe, noch in den Alveolarsepten oder in den Alveolen selbst. Nur in den Bronchen ist hier und da, ganz ausnahmsweise, etwas feinster, meistens nur mit stärkerer Vergrösserung nachweisbarer Kohlenstaub zu finden, aber wie gesagt nur in einzelnen, nicht in allen Bronchialdurchschnitten.

Digitized by Google

Linker oberer Lappen. Derselbe verhält sich wie makroskopisch so auch dem mikroskopischen Befunde nach vollständig normal. Dem entsprechend erscheinen die Kohlenpartikelchen hier deutlich schon bei schwächerer Vergrösserung. Dabei ist augenscheinlich die Kohle in diesem Lappen in erheblich grösserer Menge wie in den Versuchen 1 und 2 angesammelt. Man findet die Kohle hier in grösseren Klümpchen, resp. Pfröpfchen, die Bronchiallumina mehr oder minder vollständig ausfüllend, oder im Zwischengewebe zwischen den Alveolen, theils als kleine Stäbchen von verschiedener Länge in den Alveolarzwischenräumen einzeln oder in grösserer Anzahl zerstreut.

Der Unterschied zwischen den aus dem rechten sowie aus dem linken oberen Lappen gewonnenen Bildern ist höchst auffallend und zwar sowohl dadurch, dass in dem einen Lappen, dem acut entzündlich erkrankten, im Gegensatz zum anderen gesunden, gar nichts von Kohle zu finden ist, als auch dadurch, dass in den symmetrischen gesunden Lappen so ausserordentlich viel, entschieden viel mehr Kohle eingedrungen ist, als unter denselben zeitlichen und Inhalationsverhältnissen in gesunde Lungen vollständig normaler Thiere einzudringen pflegt.

Mittlerer Lappen. Er zeigt, entsprechend den schon makroskopisch verändert erschienenen Partien, besonders am Rande der Lunge, die bereits am rechten oberen Lappen beschriebenen Veränderungen. Auch hier ist in den entzündlich hyperämischen und verengten Alveolen von Kohlenstaub nichts zu bemerken, während in die direct anstossenden normalen Bezirke, d. h. in den bei Weitem umfangreichsten Theil dieses Lappens Kohle in grosser Menge und gleichmässiger Vertheilung eingedrungen ist. Diese letzteren Partien, mit Schnitten aus annähernd symmetrischen Stellen der linken Lunge verglichen, lassen hinsichtlich der Mengen eingedrungenen Kohlenstaubes keinen Unterschied erkennen.

Unterer Lappen. Der untere Lappen der rechten wie der linken Lunge erscheint gesund, und beide enthalten unterschiedslos reichlich Kohle. Auch hinsichtlich des rechten mittleren und unteren Lappens und der symmetrischen Partien der linken Seite ist die Thatsache hervorzuheben, dass ihr Kohlenstaubgehalt unvergleichlich grösser erscheint, als nach den Vorversuchen an ganz gesunden Thieren zu erwarten stand.

Versuch 6.

10. April 1886. Zugleich mit dem Kaninchen in Versuch 5 werden einem anderen 2 Theilstriche Ol. Terebinth. rectificat. in die rechte Lunge

Digitized by Google

injicirt. Wie im voranstehenden Versuch beginnt das Thier nach ½ Stunde Kohlenstaub zu inhaliren und setzt die Inhalationen mit gleichdauernden Unterbrechungen 3 Stunden fort. Darauf Tod des Kaninchens durch Chloroformnarkose u. s. w.

Bei der Section erweisen sich indess hier beide Lungen gleichmässig hyperämisch, dunkler geröthet als normal und von festerem Gefüge, weniger lufthaltig. Einzelne Stellen, so z. B. die hinteren Theile des rechten oberen Lappens und die Randpartien der beiden übrigen Lappen, haben ein mehr helleres normales Aussehen. Man erkennt bereits aus dunkeln Stippchen an der Oberfläche, dass Kohle in die Lunge eingedrungen ist.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich ein über beide Lungen ziemlich gleichmässig verbreiteter Process, der im Wesentlichen dem im vorigen Falle beschriebenen gleicht, nur nicht so hochgradig ausgeprägt ist. Hier findet man häufiger zwischen atelektatischen und hyperämischen Partien normale oder fast normal erhaltene Alveolarbezirke.

Die Kohle zeigt sich in beiden Lungen verbreitet und zwar auch in den entzündlich erkrankten Theilen. Im Ganzen ist jedoch nur wenig Kohlenstaub eingedrungen, viel weniger jedenfalls als in die gesunden Lungenabschnitte des vorigen Versuchsthieres.

Versuch 7.

10. November 1884. Einem Kaninchen wurde ¼ Pravaz'sche Spritze tuberculösen Sputums in die rechte Lunge injicirt. Nach Ablauf einer Woche inhalirte das Thier am 17. November je 1 Stunde Vor- und Nachmittags Kohlenstaub, worauf es am nächstfolgenden Tage durch Durchschneidung der grossen Halsgefässe getödtet wurde.

Bei der Eröffnung des Thorax zeigt sich der rechte obere Lungenlappen total, der mittlere partiell mit der Pleura parietalis verwachsen.

Die linke Lunge ist von Verwachsungen frei. Sie sieht an der Oberfläche dunkel, aschgrau pigmentirt aus, durchweg lufthaltig.

Rechte Lunge. Der obere Lappen ist in einen grossen Abscess umgewandelt, dessen Wand von der verdickten Pleura gebildet wird.

Der mittlere Lappen fühlt sich zum Theil derb an.

Der untere Lappen hat gleichfalls an einzelnen circumscripten Stellen Streifchen von gelblich verdickter Pleura, sieht aber sonst normal aus und fühlt sich lufthaltig an. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt, dass im oberen Lappen in der That von Lungengewebe nichts mehr restirt. Querschnitte lassen Granulationsgewebe erkennen, welches von der Pleura her vascularisirt wird. Die innerste

Digitized by Google

Schicht der Abscesshöhle, membranartig abziehbar, ist bindegewebigen Charakters.

Im mittleren Lappen findet sich in den luftleeren Partien eine Ansammlung von weissen Blutkörperchen, sowohl als Ausfüllungsmasse der Alveolen wie im interalveolären Gewebe gelegen. Aber innerhalb solcher Herde zeigen sich auch einzelne Alveolen vollständig frei, bald etwas collabirt, bald absolut normal aussehend.

Im unteren Lappen ergeben Schnitte aus den verschiedensten Stellen, dass dessen centralen Theile ganz normal sind, und nur die peripherstenPartien, namentlich diejenigen, welche den gelblich verdickten Streifen der Pleura anliegen, zeigen ein dichtes, kleinzelliges Infiltrat.

Untersucht man nun diese einzelnen Lappen der rechten und linken Lunge auf ihren Kohlenstaubgehalt, so erweist sich die linke, vollständig gesunde Lunge stark mit Kohlenpartikelchen erfüllt, die, theils vereinzelt, theils in grösserer Menge zusammenliegend, zahlreich ins interalveoläre Bindegewebe eingelagert sind. Oefters sieht man sie in die Alveolarwand eingespiesst, derart, dass ein Theil des Kohlenstückchens im interalveolären Septum, resp. im interlobulären Bindegewebe liegt, der andere in das Lumen des Alveolus hineinragt. Hingegen wird frei in einem solchen liegend kaum je ein Kohlenpartikelchen gefunden.

Ebenso wie in den Alveolarzwischenräumen zeigen sich auch in den Bronchen reichliche Anhäufungen von Kohlenstaub, und hier meist in den Falten der Bronchialschleimhaut, häufiger aber auch in einem die Bronchen erfüllenden schleimigen Exsudat.

Rechte Lunge. Mehrere Querschnitte der den rechten oberen Lappen bildenden ziemlich dicken Abscesswand lassen von Kohlenstaub nichts erkennen. Auch die die Abscesshöhle auskleidende Membran, mittelst einer Pincette abgestreift und auf dem Objectglas ausgebreitet, zeigt bei einer Länge von 1/2 cm und Breite von 1 cm nur an ganz vereinzelten Stellen punktförmige, meistens nur mit starker Vergrösserung erkennbare schwarze Stäubchen. Von jenen grösseren schon bei schwächerer Vergrösserung leicht sichtbaren Kohlenpartikelchen, wie sie im normalen Lungengewebe dieses Thieres an den meisten Stellen des Objectes gefunden werden, ist hier an der Abscesswand gar nichts zu bemerken.

Im mittleren Lappen kann man ebensowenig Kohlenstaub nachweisen, selbst nicht in jenen lufthaltigen Alveolen, welche zwischen den infiltrirten Herden in relativ zahlreicher Menge gelegen sind.

Der untere Lappen hingegen enthält Kohlenstaub in grösserer

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
Digitized by Google

Masse, so dass man zwischen ihm und einer entsprechenden Partie des linken unteren Lappens hinsichtlich der inhalirten Kohle quantitativ schwer einen Unterschied herausfinden kann. Allerdings ändert sich das Bild an den Theilen aus dem rechten unteren Lungenlappen, welche an die Pleura angrenzen. Hier findet man, entsprechend der zuvor geschilderten pathologischen Veränderung den Kohlenstaub entschieden weniger reichlich verbreitet, aber es muss bemerkt werden, dass hier im unteren Lappen auch an der eitrig infiltrirten Randzone ganz vereinzelte Kohlenpartikelchen gröberen Kalibers gefunden werden, sogar in der Pleura selbst.

Im Anschluss an vorstehenden Befund ist zu erwähnen, dass ein Vergleich mikroskopischer Schnitte aus dem linken oberen Lappen des Versuches 7 mit beliebig gewählten Präparaten der Versuche 1 und 2 eine wegen ihrer Constanz auffällige Erscheinung liefert, nämlich trotz kürzerer Inhalationsdauer eine unvergleichlich grössere Kohlenstaubmenge des ersteren Präparates gegenüber den beiden letzten; aber nicht nur der Menge nach ist in den gesunden Partien dieses lungenkranken Thieres mehr Kohle enthalten als durchschnittlich in den Lungen ganz gesunder Thiere, sondern auch die Grösse der einzelnen eingedrungenen Kohlenpartikelchen unterscheidet sich hier und dort; man findet nämlich in den gesunden Lungenlappen lungenkranker Thiere, wie im Versuch 7, so häufig auch in analogen anderen, dass relativ grössere Partikelchen von ihnen aufgenommen werden.

Versuch 8.

19. November 1884. Einem Kaninchen wird an einer Stelle der rechten Lunge 1/4, an einer anderen 1/5 Spritze tuberculösen Sputums injicirt. Am 2. December wird das Thier der Kohlenstaubinhalation für 2 Stunden ausgesetzt und unmittelbar darauf getödtet.

Die linke Lunge erweist sich bis auf eine dunkelgraue durch Kohlenimprägnirung bedingte Verfärbung normal.

Sehr verändert ist die rechte Lunge; sie ist bedeutend voluminöser, die Pleuraoberfläche ist in eine weissliche Masse umgewandelt und an dem oberen und mittleren Lappen mit eitrig-fibrinösen Auflagerungen bedeckt, während die Oberfläche des unteren Lappens glatter aussieht.

Der obere Lappen ist in einen grossen, mit dem Bronchus communicirenden Abscess umgewandelt.

Der mittlere Lappen ist mit dem oberen fest verwachsen; seine oberste Partie ist in einen kleinen Abscess verwandelt, der von einer festen bindegewebigen Masse und von verdickter Pleura umgrenzt

Digitized by Google

wird. Letztere umgiebt auch die untere Hälfte des mittleren Lappens und sendet einzelne schmale Züge, die sich auf dem Querschnitt als weisse, gleichsam zapfenförmige Fortsätze präsentiren, in das sonst im Ganzen normal aussehende Lungengewebe hinein.

Im unteren Lappen bemerkt man die entzündlich verdickte Pleura und centralwärts von ihr eine schmale gelbliche Zone, auf die anscheinend normales Lungengewebe folgt.

Die mikroskopische Untersuchung vom 30. März 1885 ergiebt:

Die linke Lunge ist gesund und durchweg von Kohlenpartikelchen durchsetzt. Man findet hier die Kohle in den Bronchen sowohl wie in den Alveolarsepten und im interlobulären, sowie auch zum Theil im peribronchialen Bindegewebe; in den Bronchen der Regel nach von Secret festgehalten und in den Falten der Schleimhaut, sonst fast stets in den Infundibular- und Alveolarinterstitien, zuweilen dortselbst mit einem Theil eingebohrt, mit dem anderen in die Alveolen hineinragend.

Rechte Lunge. Querschnitte durch die Abscesswand lassen sowohl im oberen wie im mittleren Lappen von erhaltenem Lungengewebe nichts erkennen. An den der Lungencaverne unmittelbar angrenzenden Theilen zeigen sich hier und da, aber nur äusserst spärlich und nur mit stärkerer Vergrösserung erkennbare kleinste Kohlenstäubchen, nicht annähernd so gross wie die im gesunden Lungengewebe angetroffenen.

Unterer Lappen. Der mikroskopische Befund desselben bestätigt die bereits makroskopisch constatirten Veränderungen. Auf die reich vascularisirte Pleura folgt centralwärts eine Zone von der Breite eines oder zweier Alveolargänge, eitrig infiltrirt. Der centrale Kern des Schnittes bietet vollständig normales Lungengewebe dar. Allein die gesunden, in der Mitte gelegenen Partien der Lunge grenzen nicht unmittelbar an die entzündlich infiltrirte Peripherie an, sondern zwischen beiden liegt gewissermaassen eine schmale Uebergangszone, innerhalb welcher ganz vereinzelte Alveolen mit weissen Blutkörperchen erfüllt sind. An den meisten Stellen dagegen handelt es sich lediglich um eine excessive Vermehrung des interalveolären Bindegewebes, so dass die einzelnen Alveolarinterstitien bedeutend an Breite zugenommen haben.

Verfolgt man die Kohle innerhalb dieser Strecken, so zeigt sie sich reichlich in den centralen, gesunden Abschnitten der Lunge, genau in derselben Weise angeordnet wie bei den anderen normalen Lungen, wenn auch nicht ganz in derselben Menge. Je weiter nach

Digitized by Google

der Peripherie dieses unteren Lappens, desto mehr nehmen die Kohlenpartikelchen an Reichlichkeit ab und sie sind an den Stellen in der der verdickten Pleura anliegenden infiltrirten Lungenzone gar nicht zu bemerken, während sie in den Alveolarbezirken, deren interalveoläres Gewebe nur verändert ist, beinahe so reichlich wie in den centralen Partien dieses Lappens gefunden werden.

Versuch 9.

19. November 1884. Einem Kaninchen wird an 2 Stellen der rechten Lunge je 1/4 Pravaz'sche Spritze tuberculösen Sputums injicirt. 14 Tage nach diesem Eingriff inhalirt das Thier 2 Stunden lang Kohlenstaub und wird gleich darauf getödtet.

Bei der Eröffnung der Brusthöhle findet man die rechte Lunge mit dem Pericard zum Theil verwachsen, sie collabirt nicht, da ihr oberer und partiell auch ihr mittlerer Lappen der Pleura costalis ziemlich fest adhärirt.

Die linke Lunge hingegen collabirt fast vollständig.

Nach vorsichtiger Herausnahme der Thoraxorgane erscheint die rechte Lunge um ungefähr ein Drittel ihres Volumens vergrössert.

Der obere Lappen ist in einen grossen mit Eiter prall gefüllten Abscess umgewandelt, welcher mit den Bronchen communicirt.

Der mittlere und untere Lappen sind durch abgekapselte eitrige Exsudate der schwartenartig verdickten Pleura comprimirt, dem Anschein nach partiell lufthaltig.

Die linke Lunge sieht durch die imprägnirte Kohle rauchgrau verfärbt, sonst aber normal aus und knistert auf Druck.

Die mikroskopische Untersuchung vom 31. März 1885 ergiebt, dass in dem den oberen rechten Lungenlappen darstellenden Abscess Kohlenstaub im Eiter nur ganz minimal vorhanden ist. Unter 30 Präparaten, den verschiedensten Stellen dieser Eiterhöhle entnommen, zeigt sich in der Mehrzahl überhaupt keine Kohle; in wenigen bemerkt man feinste, bei starker Vergrösserung punktförmig erscheinende Stäubchen, und nur in 3 Präparaten konnten vereinzelt Kohlenpartikelchen von der Grösse derer im gesunden Lungengewebe nachgewiesen werden. Die Untersuchung der Abscesswand ergiebt auf Querschnitten vollständigen Untergang alles respirationsfähigen Gewebes, an dessen Stelle theils erhaltene, theils in körnigen Detritus zerfallene Eiterkörperchen getreten sind. Diese drängen sich peripherwärts, nach der eigentlichen Abscesswand zu, hinein in ein aus Spindelzellen und Gefässen bestehendes Gewebe, in dem Kohle absolut nicht nachweisbar ist, während an der eitrigen, der Höhleninnenwand entsprechenden Zone vereinzelt jene bei starker Ver-

Digitized by Google

grösserung punktförmig erscheinenden Kohlenstäubchen gefunden werden, wie sie oben auch im Eiter hin und wieder gesehen wurden.

Aus den im mittleren und unteren Lappen von den abgekapselten pleuritischen Exsudaten eingeschlossenen, scheinbar ganz comprimirten Lungenpartien wurden nur einzelne gröbere Schnitte gefertigt, welche den Gehalt von Kohlenstaub in ihren centralen Theilen beweisen.

Die linke Lunge wurde keiner mikroskopischen Untersuchung unterworfen; dass sie indessen von Kohlenstaub überaus reich erfüllt ist, geht bereits aus der makroskopischen Schilderung der Lungenoberfläche hervor: sie war geradezu rauchgrau verfärbt; man konnte die vielfachen Züge dunkeln Kohlenpigmentes direct erkennen.

Versuch 10.

24. Februar 1885. Einem Kaninchen wird 1/4 Pravaz'sche Spritze Perlsuchtflüssigkeit in die rechte Lunge injicirt. Am 31. März 1885 inhalirt das Thier von 7 Uhr bis 7 Uhr 12 Minuten und 8 Uhr bis 8 Uhr 12 Minuten Kohlenstaub und wird sodann durch Chloroformnarkose getödtet.

Bei Eröffnung der Brusthöhle collabiren beide Lungen vollständig und auf ihnen zeigen sich sofort ausserordentlich reichliche Knötchen; desgleichen zeigen sich solche an der Pleura costalis, der Pleura diaphragmatica und am Pericard. Die Pleura pulmonalis erscheint überall glatt und glänzend, aber beiderseits ragen kleine, zum Theil isolirt stehende, zum Theil etwas aggregirte punktförmige bis stecknadelkopfgrosse Knötchen hervor, mit gelblichem centralen Kern und mehr grauer Hülle. Auf dem Einschnitt erweisen sich diese Knötchen in das Lungenparenchym hineinragend. Das Gewebe zwischen ihnen fühlt sich zumeist lufthaltig an, aber an einzelnen Stellen der linken sowohl wie der rechten Lunge fühlt man kleinste, derbe Infiltrationsherde, im rechten unteren Lappen noch besonders 2 grössere Herde von der Grösse etwa einer Bohne und einer kleinen Nuss.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt zahlreiche Partien verdichteten, verkästen Gewebes hier und da mit Tuberkeleruptionen, gelegen in zum Theil normalem, zum Theil emphysematös geblähtem Lungenparenchym.

Die Kohle zeigt sich zunächst in der Trachea als dicker, bis in die Bronchen herunterziehender schwarzer Belag. In der Lunge selbst ist sie ausserordentlich ungleichmässig verbreitet, d. h. während in dem einen Schnitt, gleichviel ob aus der rechten oder linken Lunge stammend, so gut wie gar nichts von Kohle gefunden wird, ist sie in anderen Schnitten relativ reichlich vorhanden. Hinsicht-

Digitized by Google

lich der Localisation des Kohlenstaubes ist weder qualitativ, noch quantitativ ein Unterschied zwischen rechter und linker Lunge zu constatiren; die Kohle findet man im Lumen der Bronchen an Schleim gebunden oder der Bronchialwand anliegend, sowie in sie hineingespiesst, andererseits in den lufthaltigen Alveolen und namentlich in den etwas erweiterten, emphysematösen Partien. Auch hier sind die Kohlenstäubchen wiederum in den meisten Fällen in dem die Alveolarräume umgebenden Gewebe zu finden, so dass auf Schnitten, in welchen lufthaltige Alveolen an verkäste Theile angrenzen, die Kohlenpartikelchen am Uebergange respirationsfähigen und degenerirten Lungengewebes liegen. In dem eigentlich verkästen Gewebe, resp. in den Tuberkelherden ist von der inhalirten Substanz nichts zu finden.

Bei einem Versuche, die voranstehenden Experimente für die Frage der Inhalationstherapie zu verwerthen, darf man den Einwand erwarten, dass der hier angewandte Modus der Inhalation und das Inhalationsmittel sich weit von dem entfernen, was bei der Inhalationstherapie beim Menschen in Betracht kommt.

Dieser Einwand ist indess zu widerlegen. Denn in diesen Versuchen kam es lediglich darauf an, die denkbar leichteste Art der Inhalation für die Thiere zu schaffen und zu prüfen, wie unter den günstigsten Inhalationsbedingungen die eingeathmeten Stoffe sich in gesundem und wie in krankem Lungengewebe localisiren. Nun ist die hier angewandte Inhalationsmethode für Kaninchen unzweifelhaft einfacher, leichter und besser, als wenn man die Thiere hätte zwingen müssen, an einem Dampfspray zu athmen.

Dieses vorausgeschickt, haben die Versuche in der Hauptsache zu folgenden Resultaten geführt:

Von den Lungen gesunder Kaninchen wird im Ganzen nur sehr wenig Kohle bis in die Alveolen aspirirt.

Reichlicher ist die Aspiration von Kohlenstaub, wenn die Thiere gezwungen sind, ausgiebiger zu athmen, z. B. wie im Versuche 4, wo das Thier nach Umschnürung des unteren Thoraxabschnittes dyspnoetisch geworden war.

Sehr reichlich dringt der Kohlenstaub in die gesunden Partien lungenkranker Thiere ein.

In den erkrankten Lungenabschnitten ist der Regel nach so gut wie gar keine Kohle zu finden, und zwar sowohl nicht in acut-entzündlichen Reizherden, als auch nicht in chronischen Infiltraten, in Tuberkeln oder in pathologischen Hohlräumen der Lungen.

Digitized by Google

III.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

61. Ueber die Wirkung des Coffeins als Diureticum.

Von

W. v. Schroeder.

Dasjenige, was wir bis jetzt über die physiologische Wirkung des Coffeins wissen, ist nicht im Stande, die oft erstaunliche Diurese, die bei der therapeutischen Anwendung dieses Mittels beobachtet wird, zu erklären. Weder die Beeinflussung der Pulszahl, noch die durch Erregung des vasomotorischen Centrums hervorgebrachte Steigerung des Blutdruckes können als Ursache vermehrter Nierensecretion betrachtet werden. Dies veranlasste mich, den Einfluss des Coffeins auf die Harnsecretion experimentell zu studiren. Zu den Versuchen wurden fast ausschliesslich Kaninchen verwendet. Das Auffangen des Harnes geschah in der Weise, dass derselbe aus Cantilen, welche in die Ureteren eingebunden waren, direct in gewogene Glasschalen fiel. Als Coffeinpräparat benutzte ich stets das leicht lösliche Coffein-Natrium benzoicum und zwar als Lösung, welche 2 Proc. Coffein enthielt.

Versuch 1.

Männliches Kaninchen von 1840 g Körpergewicht. Es werden ihm 0,04 g Morphin. hydrochlor. (1 ccm) in die Jugularis injicirt und darauf die Cantilen in die Ureteren eingeführt. (Tabelle hierzu S. 40.)

Dieser Versuch hatte ein sehr frappantes Resultat ergeben. Als ich nun denselben in gleicher Weise wiederholen wollte, misslang Versuch auf Versuch und es kamen nur unbedeutende Diuresen zur Beobachtung. Da es mir aufgefallen war, dass in den Versuchen mit ziemlich negativem Ergebniss die Reflexerregbarkeit der Thiere stark gesteigert war, was in der ersten Beobachtung nicht der Fall gewesen, so kam ich auf die Vermuthung, dass die durch das Coffein

Digitized by Google

Zeit	Harnmenge in g	Darin Trockensubstanz in g	Trockensubstanz in Proc.	Steigerung der Harnmenge, die Norm = 1 gesetzt	Bemerkung
Normal in 20 Min.	0,3354	0,0270	8,08	—	Geschwindigkeit = 1 Tropfen in 2 Minuten
—	—	—	—	—	0,08 g Coffein (4 ccm) in die Jugularis. Dann 5 Min. Pause
nach Coffein in 20 Minuten	**26,940**	0,4735	1,76	**1 : 80,32**	Maximale Geschwindigkeit = 100 Tropfen in 2 Minuten
—	—	—	—	—	0,04 g Coffein (2 ccm)
in 20 Minuten	6,350	0,2085	3,28	1 : 18,93	
" 20 "	4,8735	0,2920	5,98	1 : 3,63	
" 60 "	1,010	0,053	5,24	1 : 1,00	

Summe des Harns in 1 Stunde nach 0,12 g Coffein
= 38,1635 g mit 0,974 g Trockensubstanz
Erwartet nach der Norm = 1,0062 " " 0,081 " "
Ueberschuss = 37,1573 g mit 0,893 g "
Zunahme der Harnmenge = **1 : 37,91**
Zunahme der Trockensubstanz = **1 : 12,02**

bewirkte vasomotorische Erregung das Hervortreten der diuretischen Wirkung verhinderte. Wissen wir ja doch, dass eine starke vasomotorische Erregung selbst recht beträchtliche Harnausscheidungen zu sistiren vermag. In dieser Ueberlegung gab ich den Thieren eine grössere Dosis Chloral, um auf diese Weise das vasomotorische Centrum zu lähmen und die auf dasselbe vom Coffein ausgeübte Wirkung zu paralysiren. Von jetzt an gelangen alle Versuche in bester Weise. Bevor ich zur Aufführung meiner mit Chloral und Coffein ausgeführten Versuche übergehe, sind einige Worte über die Constanz der Harnausscheidung chloralisirter Kaninchen zu bemerken. Ich gab den Thieren 0,67 g Chloral pro Kilo Körpergewicht in ca. 20 ccm Wasser gelöst per os und führte dann nach 1—2 Stunden die Operation aus. Eine derartige Dosis Chloral erniedrigt den normalen Blutdruck von Kaninchen, welcher etwa 100—120 mm Hg beträgt, auf ca. 60—70 mm.

Um die Constanz der Harnausscheidung festzustellen während der zur Beobachtung des Coffeineinflusses nöthigen Zeit, die meist 1 — 1½ Stunden betrug, führte ich einige Versuche aus, die nachstehend folgen.

Versuch 2.

Männliches Kaninchen von 1650 g Körpergewicht.
2 h. 45 m. 1,1 g Chloral in 20 ccm Wasser per os.
Operation beendet 4 h. 15 m.

Digitized by Google

Zeit	Harnmenge in g
4 h 27—37 m	0,3355
4 h 37—47 m	0,3353
4 h 47—57 m	0,2805
4 h 57 m bis 5 h 7 m	0,3803
5 h 7—17 m	0,4610
5 h 17—27 m	0,3938
5 h 27—37 m	0,3945
5 h 37—47 m	0,4190

Beobachtungszeit 1 Stunde 20 Minuten.
Dauer jeder einzelnen Beobachtung = 10 Minuten.
Mittel der 8 Beobachtungen = 0,3750 g.
Grösste Abweichungen + 0,0860
— 0,0946.

Versuch 8.

Männliches Kaninchen von 1600 g Körpergewicht.
3 h. 1,2 g Chloral in 20 ccm per os.
4 h 30 m. Operation beendet.

Zeit	Harnmenge in g	Zeit	Harnmenge in g
4 h 40—50 m	0,2981	5 h 50 m bis 6 h	0,2436
4 h 50 m bis 5 h	0,2640	6 h bis 6 h 10 m	0,2493
5 h bis 5 h 10 m	0,2457	6 h 10—20 m	0,2540
5 h 10—20 m	0,2528	6 h 20—30 m	0,2401
5 h 20—30 m	0,2511	6 h 30—40 m	0,2550
5 h 30—40 m	0,2340	6 h 40—50 m	0,2141
5 h 40—50 m	0,2413		

Beobachtungszeit 2 Stunden 10 Minuten.
Dauer jeder einzelnen Beobachtung = 10 Minuten.
Mittel der 13 Beobachtungen = 0,2494 g.
Grösste Abweichung + 0,0487
— 0,0353.

Die Harnsecretion von in obiger Weise chloralisirten Kaninchen ist, wie ersichtlich, sehr regelmässig und weist nicht entfernt die Schwankungen auf, wie man dieselben am normalen Thiere so oft beobachtet. Wenn nun auch die Constanz der Secretion nicht in allen Fällen eine so regelmässige sein wird, so liess sich doch schon leicht aus der Art der Aenderung derselben ersehen, ob es sich um eine unerwartete Zunahme der Normalausscheidung oder um den Eintritt der Coffeindiurese handelte. Im ersteren Falle findet ein allmähliches, im letzteren ein plötzliches Ansteigen und dann bald wieder eintretendes Abfallen der Werthe statt. Er trägt neben der Coffeindiurese durchaus den Charakter einer Reizerscheinung.

Digitized by Google

Die erste und wichtigste Frage, die beantwortet werden musste, war die nach dem Blutdruck während der durch Coffein hervorgerufenen Diurese. Die nächsten beiden Versuche sind daher in der Weise angestellt, dass während des ganzen Versuches der Druck in der Carotis am Kymographion gemessen wurde.

Versuch 4.

Weibliches Kaninchen von 2250 g Körpergewicht.
1 h. 1,5 g Chloral in 15 ccm Wasser per os.
Um 3 h. begann der Versuch.

Zeit	Harnmenge in g	Darin Trockensubstanz in g	Trockensubstanz in Proc.	Steigerung der Harnmenge, die Norm = 1 gesetzt	Bemerkung
Normal in 10 Min.	0,6452	0,0606	9,39	—	Blutdruck 66—68 mm
—	—	—	—	—	0,02 g Coffein (1 ccm) in die Jugularis. Druck fällt stark und erreicht erst nach 20 Minuten die Höhe von 60 mm
nach Coffein in 25 Minuten	11,525	0,529	4,5	1 : 7,14	Blutdruck 45—60 mm
—	—	—	—	—	0,02 g Coffein. Druck fällt bis auf 20 mm, steigt dann allmählich. Zeitweise keine Secretion
in 35 Minuten	31,516	1,092	3,46	1 : 14,00	Blutdruck 42—60 mm
—	—	—	—	—	0,01 g Coffein. Druck fällt wieder stark
in 10 Minuten	11,840	0,469	3,96	1 : 18,35	Blutdruck 50—60 mm

Summe des Harns in 70 Minuten nach 0,05 g Coffein = 54,881 g mit 2,0900 g Trockensubstanz
Erwartet nach der Norm = 4,5164 g " 0,4242 " "
Ueberschuss = 50,3646 g mit 1,6658 g "
Zunahme des Harns in Summa = 1 : 12,15
" der Trockensubstanz = 1 : 4,93

Wie schon die Versuche von R. Wagner[1]) ergeben haben, tritt durch Coffein eine Blutdrucksteigerung am chloralisirten Thier nicht ein, wie das ja immer der Fall ist bei allen Substanzen, welche durch Erregung des vasomotorischen Centrums den Blutdruck steigern. Im Gegentheil, der Druck sinkt nach Coffein so bedeutend, wenn auch nicht lange anhaltend, dass mit der Injection desselben sehr vorsichtig vorgegangen werden musste. Worin dieses Absinken des Blutdruckes seinen Grund hat, ist vor der Hand unentschieden. Jedenfalls geht aus diesem Versuch mit Sicherheit hervor, dass die

1) Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Coffeins auf Herz und Gefässapparat. Dissertation. Berlin 1885.

Digitized by Google

Coffeindiurese bei einem Blutdruck stattfindet, welcher erheblich niedriger ist, als der während der Normalsecretion. Durch geänderte Druckverhältnisse im arteriellen System kann sie also nicht erklärt werden. Durch das starke, durch die Injection des Coffeins bewirkte Herabgehen des Blutdruckes bis auf 20—30 mm hörte zeitweilig die Harnsecretion ganz auf. Sie begann dann wieder bei einem Druck von 40—50 mm.

Versuch 5.

Männliches Kaninchen von 1860 g.
1 h. 2,0 g Chloral in 20 ccm Wasser per os.
3 h 10 m. Operation beendet.

Zeit	Harnmenge in g	Darin Trockensubstanz in g	Trockensubstanz in Proc.	Steigerung der Harnmenge, die Norm = 1 gesetzt	Bemerkung
Normal in 20 Min.	1,132	0,1196	10,57	—	Blutdruck in der Carotis 66 bis 68 mm Hg
—	—	—	—	—	0,02 g Coffein. Der Druck fällt für einige Minuten bis auf 30 mm, steigt dann langsam an. Ein Ureter durch Gerinnsel verlegt.
nach Coffein in 60 Minuten	10,356	0,7020	6,78	1 : 3,05	Blutdruck 55—60 mm.

Zunahme der Harnmenge = 1 : 3,05
Zunahme der Trockensubstanz = 1 : 1,95

Das Resultat dieses Versuches stimmt ganz mit dem des vorigen überein. Die Verlegung des einen Ureters, sowie die geringe Menge des injicirten Coffeins haben die Grösse der ausgeschiedenen Harnmenge zwar beeinträchtigt, aber selbst die Secretion nur einer Niere hat gegen die Normalsecretion einen beträchtlichen Ueberschuss ergeben, welcher auch hier bei niedrigerem Blutdruck secernirt werde, als er während der Normalbeobachtung vorhanden gewesen war.

Wenden wir uns nun zu der Frage nach dem Verhalten der im Harn während der Coffeindiurese ausgeschiedenen festen Substanzen und des Stickstoffes. Zum Theil ist die Antwort durch die obigen Versuche schon gegeben, d. h. was die Trockensubstanz des Harns anbetrifft. Es lässt sich das Resultat folgendermaassen zusammenfassen:

Während der Coffeindiurese findet nicht nur eine Steigerung des ausgeschiedenen Wassers, sondern auch der festen Harnbestandtheile statt, nur nimmt die Menge des Wassers in einem viel stärkeren Grade

Digitized by Google

zu, als die der festen Substanzen. Während der stärksten Wirkung des Coffeins ist der Harn am wasserreichsten, um dann allmählich wieder an Concentration zuzunehmen. Es sei hier noch folgender Versuch angeführt, bei dem ebenfalls die Trockensubstanz des Harns bestimmt wurde.

Versuch 6.

Weibliches Kaninchen von 1650 g Körpergewicht.
3 h 7 m. 1,1 g Chloral in 20 ccm Wasser per os.
4 h 25 m. Operation beendet.

Zeit	Harnmenge in g	Daria Trockensubstanz in g	Trockensubstanz in Proc.	Steigerung der Harnmenge, die Norm = 1 gesetzt	Bemerkung
Normal in 10 Min.	0,6348	0,0757	11,92	—	
—	—	—	—	—	0,04 g Coffein (2 ccm) in die Jugularis
nach Coffein in 30 Minuten	7,8258	0,6253	7,98	1 : 4,11	
—	—	—	—	—	0,04 g Coffein
in 30 Minuten	5,2331	0,4853	9,27	1 : 2,75	

Summe des Harns in 60 Minuten nach 0,08 g Coffein
= 13,0589 g mit 1,1106 g Trockensubstanz
Erwartet nach der Norm = 3,8088 " " 0,4542 " "
Ueberschuss = 9,2501 g mit 0,6564 g "
Zunahme des Harns in Summa = 1 : 3,43
" der Trockensubstanz = 1 : 2,44

In den nächsten Versuchen wurde der im Harn ausgeschiedene Stickstoff bestimmt, wobei ich mich der Kjeldahl'schen Methode bediente. Es musste dabei auf die Anwesenheit des Coffeins im Harn Rücksicht genommen werden. Ueber das Schicksal des Coffeins im Organismus gehen die Meinungen noch auseinander. Während Dragendorff der Ansicht ist, dass das Coffein zum grössten Theil im Kreislauf zerstört wird, betonen Maly und Andreasch die Unveränderlichkeit desselben, da sie bei einem Fütterungsversuch 66 Proc. aus dem Harn wiedergewinnen konnten. Jedenfalls sind in meinen Versuchen, in denen das Coffein immer in die Vene injicirt wurde und gleich darauf eine starke Harnsecretion eintrat, die Bedingungen für den unveränderten Uebertritt der Substanz äusserst günstig, wie denn auch Dragendorff gefunden hat, dass sich relativ am meisten Coffein im Harn wiederfinden liess, wenn durch reichliche Flüssigkeitseinnahme eine starke Harnsecretion hervorgerufen wurde. Auf das Schicksal des Coffeins im Organismus komme ich später noch

Digitized by Google

einmal zurück. Es waren die Stickstoffbestimmungen im Harn also unter der Voraussetzung der Anwesenheit des Coffeins zu machen, d. h. letzteres musste erst in geeigneter Weise entfernt werden, damit der gewonnene Werth die aus dem Stickstoffumsatz des Thieres resultirende Zahl ergab.

Die Entfernung des Coffeins lässt sich nun sehr leicht mit Phosphorwolframsäure erzielen. In wässrigen Lösungen von Coffein findet noch bei sehr starker Verdünnung Fällung durch Phosphorwolframsäure statt. Die Grenze der Reaction scheint bei 1 : 75—80000 zu liegen. Ich überzeugte mich dann weiter, dass die nach Kjeldahl für Harn gewonnene Stickstoffzahl die gleiche ist, ob man demselben Coffein zugesetzt hat oder nicht, wofern man nur vor der Stickstoffbestimmung beide Harnproben mit Phosphorwolframsäure ausfällt und erst mit dem Filtrat die Analyse vornimmt. Der Vergleich des Stickstoffgehaltes bezieht sich also auf den durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stickstoff:

I. 2 Portionen von je 5 ccm Menschenharn werden mit Phosphorwolframsäure versetzt und im Filtrat der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt.

Die Analyse ergab für a) = 0,0570 g N
b) = 0,0576 g N

II. 2 Portionen desselben Harnes von je 5 ccm erhalten jede einen Zusatz von 0,05 g Coffein. Dann wird Phosphorwolframsäure zugesetzt und wie oben verfahren.

Die Analyse ergab für c) = 0,0575 g N
d) = 0,0573 g N

Demgemäss sind in den nächsten Versuchen sowohl die normalen Harnportionen, wie auch die späteren vor der Analyse mit Phosphorwolframsäure ausgefällt und dann auf ihren Stickstoffgehalt nach Kjeldahl untersucht. Unter letzterem ist also der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbare Stickstoff zu verstehen.

Versuch 7.

Weibliches Kaninchen von 2160 g Körpergewicht.
10 h. 50 m. 1,5 g Chloral in 20 ccm Wasser per os.
Operation beendet 12 h. (Tabelle hierzu S. 46.)

Versuch 8.

Weibliches Kaninchen von 1870 g Körpergewicht.
2 h. 20 m. 1,25 g Chloral in 20 ccm Wasser per os.
Operation beendet 4 h. 20 m. (Tabelle hierzu S. 46.)

Digitized by Google

Tabelle zu Versuch 7.

Zeit	Harnmenge in g	Darin N in g	N-Gehalt des Harns in Proc.	Steigerung des Harns, die Norm = 1 gesetzt	Bemerkung
Normal in 15 Min.	0,995	0,0034	0,34	—	Es fällt ein Tropfen in 50—60 Secunden
—	—	—	—	—	0,02 g Coffein
nach Coffein in 20 Minuten	3,7475	—	—	1 : 2,26	
—	—	—	—	—	0,06 g Coffein
in 20 Minuten	17,1883	0,025	0,15	1 : 10,36	Maximale Geschwindigkeit = 24 Tropfen pro Minute
" 20 "	16,4626	0,0181	0,13	1 : 9,93	
" 60 "	24,0802	0,0384	0,16	1 : 6,05	
" 20 "	3,8968	0,0087	0,22	1 : 2,35	

Summe des Harns in 2 Stunden nach 0,08 g Coffein = 61,6279 g mit 0,0911 N
Erwartet nach der Norm = 7,96 " " 0,032 "
Ueberschuss = 53,6679 g mit 0,0639 N

Zunahme des Harns = 1 : 7,74
Zunahme des Stickstoffs = 1 : 8,34

Tabelle zu Versuch 8.

Zeit	Harnmenge in g	Darin N in g	N-Gehalt des Harns	Steigerung des Harns, die Norm = 1 gesetzt	Bemerkung
Normal in 20 Min.	1,4744	0,0049	0,33	—	
—	—	—	—	—	0,04 g Coffein
nach Coffein in 20 Minuten	9,794	0,0170	0,17	1 : 6,64	Beendet, weil ein Ureter undurchgängig wurde.

Zunahme des Harns = 1 : 6,64
Zunahme des Stickstoffs = 1 : 8,46

Versuch 9.

Männliches Kaninchen von 2350 g Körpergewicht.
10 h. 50 m. 1,5 g Chloral in 20 ccm Wasser per os.
Operation beendet 12 h. 30 m.

Zeit	Harnmenge in g	Darin N in g	N-Gehalt in Proc.	Steigerung des Harns, die Norm = 1 gesetzt	Bemerkung
Normal in 25 Min.	0,7262	0,0015	0,21	—	
—	—	—	—	—	0,04 g Coffein
n. Coffein in 25 Min.	1,8978	0,0022	0,11	1 : 2,61	
—	—	—	—	—	0,04 g Coffein
in 25 Minuten	26,4773	0,0208	0,078	1 : 36,46	
" 60 "	44,4612	0,040	0,09	1 : 25,51	

Digitized by Google

Summe des Harns in 1 Stunde 50 Minuten = 72,8363 g mit 0,0630 N
Erwartet nach der Norm = 3,1952 " " 0,0066 "
Ueberschuss = 69,6411 g mit 0,0564 N
Zunahme des Harns = 1 : 22,82
Zunahme des Stickstoffs = 1 : 9,54

Obige Versuche zeigen, dass der in angegebener Weise bestimmte Stickstoffgehalt des Harns während der Coffeindiurese sich ähnlich verhält wie der Gehalt an festen Bestandtheilen. Je stärker die Diurese ist, um so wasserreicher und stickstoffärmer ist der Harn. Aber selbst bei dem verdünntesten Harn findet, auf gleiche Zeiten gerechnet, eine Zunahme der Stickstoffausscheidung statt. Es beruht also die Coffeindiurese nicht nur auf einem stärkeren Wasserstrom, sondern es findet auch eine Mehrausscheidung der festen Harnbestandtheile und des Stickstoffes statt.

Es hat mich weiter interessirt, zu untersuchen, ob Vögel, die für gewöhnlich wenig und einen ziemlich concentrirtern Harn entleeren, der Wirkung des Coffeins zugänglich sind. Ich benutzte Tauben, denen ich 0,2 g Chloral subcutan injicirte und bei denen nach Eintritt der Narkose der Mastdarm oberhalb der Ureterenmündung unterbunden wurde, um den Harn unvermischt mit Koth zu gewinnen. Darauf wurden die Thiere ½—1 Stunde normal beobachtet und ihnen dann das Coffein subcutan injicirt.

Versuch 10.

Taube von 328 g Körpergewicht.
0,2 g Chloral (1 ccm) subcutan. Mastdarmligatur.

Zeit	Harnmenge in g	Darin Trockensubstanz in g	Trockensubstanz in Proc.	Bemerkung
11 h 15—48 m	0	—	—	
11 h 48 m	—	—	—	0,02 g Coffein (1 ccm) subcutan
11 h 50 m bis 12 h 10 m, 15 Minuten	1,104	—	—	
12 h 10—25 m, 15 Min.	1,773	—	—	
12 h 25—40 m, 15 Min.	1,264	0,0260	2,05	
12 h 40—55 m, 15 Min.	0,686	0,0153	2,23	
12 h 55 m bis 1 h 10 m, 15 Minuten	0,7689	0,0229	2,97	
1 h 10 m bis 2 h 40 m, 1½ Stunden	3,5585	0,1561	4,39	
2 h 40 m bis 3 h 10 m, 30 Minuten	0,0619	—	—	

Summe des Harns in 2 Stunden 50 Min. nach 0,02 g Coffein = 9,5144 g.

Digitized by Google

Versuch 11.

Taube von 332 g Gewicht.

0,2 g Chloral. Mastdarmligatur.

Während einer Stunde secernirte das Thier gar keinen Harn. Nach darauffolgender Injection von 0,02 g Coffein wurden erhalten in 2 Stunden

= 13,503 g Harn mit 0,415 g Trockensubstanz = 3,07 Proc.

Versuch 12.

Taube von 337 g Gewicht.

0,2 g Chloral subcutan. Mastdarmligatur.

Normal in 30 Minuten = 0,0526 g Harn

Nach 0,02 g Coffein in 30 Minuten = 8,9641 g Harn mit 0,1276 g Trockensubstanz = 1,42 Proc.

Wie ich schon oben bemerkt habe, hatten die mit Coffein am morphinisirten Thier angestellten Versuche in der Regel nur unbedeutende diuretische Wirkungen hervortreten lassen. Die Vermuthung, dass es der erregende, mit einer Gefässverengerung verbundene Einfluss des Coffeins auf das Centralnervensystem sei, welcher in diesen Fällen den Eintritt der Diurese verhinderte, schien durch die mächtige diuretische Wirkung, welche das Coffein am chloralisirten Thier hervorrief, bestätigt zu werden. Es konnte aber noch ein anderer, directerer Weg eingeschlagen werden, um die Richtigkeit meiner Vermuthung zu prüfen. Auch am morphinisirten Thier musste die diuretische Wirkung des Coffeins sich geltend machen, wenn man den störenden Einfluss, welcher durch die vom Coffein verursachte vasomotorische Erregung und die dadurch bedingte Verengerung der Nierengefässe secretionshemmend wirkte, in zweckmässiger Weise eliminirte. Dies lässt sich durch Durchreissung der Nierennerven erreichen.

Diese Operation ist am Kaninchen sehr bequem ausführbar, denn es gelingt gut, die so leicht dislocirbare Niere dieses Thieres durch einen entsprechend angelegten Schnitt hervorzuziehen, um dann dieselbe möglichst zu isoliren und alle wahrnehmbaren Nervenfasern zu durchreissen. Man muss dabei nur vorsichtig eine Compression der Arterie vermeiden und das Organ während der Operation ab und zu für einige Minuten in die Bauchhöhle zurückgleiten lassen, damit sich dasselbe nicht zu sehr abkühlt, was die spätere Secretion schädigen würde. Um die Wirkung der Nervendurchreissung zu controliren und den nachfolgenden Einfluss des Coffeins auf die operirte Niere

Digitized by Google

scharf hervortreten zu lassen, wurde die Operation nur einseitig ausgeführt, um so die Secretion mit der der nicht operirten anderen Niere vergleichen zu können. Die Harnbildung erlitt durch die Operation keine Unterbrechung. Gleich bei Einführung der Canüle war Secretion vorhanden, welche ein Vielfaches der der anderen Niere betrug, da nach Nervendurchreissung bekanntlich Polyurie eintritt. Bei der Bestimmung der Normalsecretion, welche etwa 30—40 Minuten nach Ausführung der Operation stattfand, ergab sich für die operirte Niere eine Steigerung der Secretion bis zum 9fachen der von der anderen Niere gelieferten Menge. Wie Eckhard und Knoll[1]) nach Splanchnicusdurchtrennung bereits gefunden, beobachtet man oft eine verschiedene Reaction des Harns der beiden Nieren, wenn die Operation nur einseitig ausgeführt worden ist. Er hält diesen Wechsel der Reaction für einen zufälligen, da er auch ohne vorangegangene Operation vorkommt. Mir will es dennoch scheinen, als wenn die Reactionsänderung des Harns, die für die operirte Niere stets stärkere Alkalescenz ergiebt, mit der Polyurie im Zusammenhang steht. Ich habe wohl beide Ureteren alkalischen Harn entleeren sehen nach einseitiger Operation, was bei der gewöhnlichen Nahrung der Kaninchen nicht auffallend ist, waren dieselben aber mit Brod, Kleie u. s. w. gefüttert worden, so war die Reaction des Harns der operirten Niere alkalisch, nie sauer, während die normale Niere sauren Harn lieferte. Dieses Verhalten würde wohl einer besonderen Untersuchung bedürfen.

Versuch 13.

Männliches Kaninchen von 2350 g.
0,04 g Morphin. hydrochlor. (1 ccm) in die Jugularis.
Es werden die Nerven der linken Niere durchrissen.

Zeit	Harn aus d. linken Ureter in g	Zunahme des Harns, die Norm = 1 gesetzt	Harn aus d. rechten Ureter in g	Zunahme des Harns, die Norm = 1 gesetzt	Verhältniss der Harnmenge des linken zum rechten Ureter
Normal					
11 h 43—53 m, 10 Min.	0,9182	—	0,10	—	9,18 : 1
12 h 4—14 m, 10 Min.	0,7439	1	0,0910	1	8,17 : 1
12 h 15 m	0,07 g Coffein (2 ccm) in die Jugularis				—
12 h 18—28 m, 10 Min.	18,50	1 : 18,14	0,1160	1 : 1,27	116,38 : 1
12 h 28—38 m, 10 Min.	11,42	1 : 15,35	0,2854	1 : 3,14	40,01 : 1
12 h 38—48 m, 10 Min.	4,653	1 : 6,25	0,290	1 : 3,18	16,00 : 1

1) Beiträge zur Anat. u. Physiolog. von Eckhard. VI. Bd. S. 41.

Digitized by Google

Summe des Harns in 30 Minuten nach 0,07 g Coffein	aus dem linken Ureter	aus dem rechten Ureter
	= 29,573 g	= 0,6814 g
Erwartet nach der Norm	= 2,2317 g	= 0,2730 „
Ueberschuss	= **27,3413** g	= **0,4084** g

Dieser Versuch hat ein schlagendes Resultat ergeben. Trotzdem die linke Niere schon 8mal mehr secernirt als die rechte, tritt in ihr nach Coffein eine überraschende Secretionszunahme ein, denn 29,5 g Harn in 30 Minuten ist für eine Kaninchenniere eine sehr bedeutende Grösse. Diese Secretionsgrösse übersteigt noch die am chloralisirten Thier beobachtete, was wohl darauf beruht, dass die durch das Coffein verursachte Blutdrucksteigerung sich mit starker, harntreibender Wirkung auf die Nierengefässe fortpflanzt. Auch die Secretion der rechten Niere hat zugenommen, aber nur unbedeutend und die schliessliche Mehrausscheidung ist hier kaum nennenswerth. Dieses Verhalten erinnert an die Versuche von Grützner[1]), der bei einseitiger Nierennervendurchtrennung und Reizung des verlängerten Markes Zunahme der Harnsecretion auf der operirten Seite beobachtete, während dieselbe auf der anderen völlig stockte. Aufhören der Secretion tritt durch die das vasomotorische Centrum erregende Wirkung des Coffeins nicht ein, dieselbe genügt aber, um das Zustandekommen einer stärkeren Mehrausscheidung von Harn zu verhindern.

Versuch 14.

Männliches Kaninchen von 2000 g Gewicht.
0,04 g Morphin. hydrochlor. (1 ccm) in die Juglaris.
Es werden darauf die Nerven der linken Niere durchrissen.

Zeit	Harn aus d. linken Ureter in g	Zunahme des Harns, die Norm = 1 gesetzt	Harn aus d. rechten Ureter in g	Zunahme des Harns, die Norm = 1 gesetzt	Verhältniss der Harnmenge des linken zum rechten Ureter
Normal					
3 h bis 3 h 25 m, 25 Min.	0,4565	—	0,2071	—	2,20 : 1
3 h 26 m	0,04 g Coffein in die Jugularis				
3 h 28—38 m, 10 Min.	**8,2595**	**1 : 45,22**	**0,3680**	**1 : 4,44**	22,44 : 1
3 h 38—48 m, 10 Min.	8,3240	1 : 45,58	0,2300	1 : 2,77	36,15 : 1
3 h 49—59 m, 10 Min.	6,4526	1 : 35,33	0,3365	1 : 4,06	19,17 : 1
3 h 59 m bis 4 h 9 m 10 Minuten	4,9389	1 : 27,04	0,4453	1 : 5,38	11,09 : 1
4 h 9—19 m, 10 Min.	5,3900	1 : 29,51	0,2457	1 : 2,97	21,93 : 1
4 h 19—29 m, 10 Min.	5,5193	1 : 30,22	0,2525	1 : 3,05	21,85 : 1
4 h 29—34 m, 5 Min.	2,8210	1 : 30,88	0,1600	1 : 3,86	17,62 : 1

1) Arch. f. d. ges. Physiol. XI. Bd. S. 377.

Digitized by Google

Summe des Harns in 60 Minuten nach 0,04 g Coffein

	aus dem linken Ureter	aus dem rechten Ureter
	= 38,8843 g	= 1,8780 g
Erwartet nach der Norm	= 1,0956 "	= 0,4970 "
Ueberschuss	= 37,7887 g	= 1,3810 g

Das Resultat dieses Versuches stimmt mit dem des vorigen völlig überein. Aus beiden ergiebt sich, dass das Coffein in der dem Einfluss des Centralnervensystems entzogenen Niere eine bedeutende Diurese hervorruft, ganz wie in der Niere eines chloralisirten Thieres. Die Vermuthung, dass am morphinisirten Thier die Coffeindiurese wegen centraler Erregung und dadurch in der Niere bewirkten Gefässverengerung nicht regelmässig eintritt, hat sich also durchaus bestätigt, da aus dem Ureter der intacten Niere nur Harnmengen austreten, welche, wenn auch gegen die Norm gesteigert, doch immerhin sehr geringe sind.

Der Unterschied, welcher in den vorigen Versuchen sich in der Wirkung des Coffeins auf die Niere, deren Nerven durchrissen waren, im Gegensatz zur anderen geltend machte, musste, falls es in der That nur Gefässverengerungen waren, welche den Eintritt der Diurese in der intacten Niere verhinderten, ausgeglichen werden können, wenn man der Injection des Coffeins eine genügende Menge Chloral in den Kreislauf einführte. Dies that ich in folgendem Versuche.

Versuch 15.

Männliches Kaninchen von 2700 g Gewicht.
0,04 Morphin. hydrochloric. in die Jugularis.
Es werden die Nerven der linken Niere durchrissen.

Zeit	Harn aus dem linken Ureter in g	Harn aus dem rechten Ureter in g	
Normal 2 h bis 2 h 10 m, 10 Minuten	1,0904	0,4668	
2 h 11 m	0,4 g Chloral (4 ccm), darauf 0,05 Coffein (2 ccm) in die Jugularis		
2 h 20—30 m, 10 Min.	5,0208	6,724	
2 h 30—40 m, 10 Min.	3,3203	2,1891	
2 h 41 m	0,05 Coffein in die Jugularis		
2 h 50 m bis 3 h 5 m 15 Minuten	5,404	5,910	
3 h 5—30 m, 25 Min.	4,976	4,2526	
3 h 30—50 m, 20 Min.	3,952	1,0735	
3 h 50 m bis 4 h 5 m 15 Minuten	1,1044	0,1100	

Summe des Harns in 80 Minuten nach 0,1 g Coffein

	aus dem linken Ureter	aus dem rechten Ureter
	= 22,6731 g	= 20,1492 g
Erwartet	= 8,7232 "	= 3,7344 "
Ueberschuss	= 13,9499 g	= 16,4148 g

Digitized by Google

Die linke Niere secernirte in obigem Versuche normal, d. h. vor Injection der Gifte doppelt soviel Harn wie die rechte, was den Eintritt der Polyurie zum Ausdruck bringt. Die Einführung von 0,4 g Chloral vor dem Coffein hat den erwarteten Erfolg gehabt. Die grosse Differenz, welche in Versuch 13 und 14 sich in den von beiden Nieren gelieferten Harnmengen geltend macht, tritt nicht auf. Die Secretionsgrössen beider Nieren sind fast gleich, die der rechten sogar etwas grösser. Erst nach einer Stunde, als die Wirkung des Chlorals zu Ende war, was aus den lebhafteren Bewegungen des Thieres ersichtlich war, beginnt die Differenz sich geltend zu machen und beim Schluss des Versuches secernirt die operirte Niere 10 mal mehr als die intacte.

Ich stellte weiter noch einen Versuch an mit linksseitiger Nervendurchreissung, in welchem ich die Dosen des Coffeins stärker steigerte als in den Versuchen 13 und 14. Es sollte sich zeigen, ob nicht durch grössere Mengen von Coffein eine beträchtliche Mehrsecretion der intacten Niere zu erzielen war, wie in den erwähnten Fällen.

Versuch 16.

Männliches Kaninchen von 2250 g Gewicht.
0,04 g Morphin. hydrochlor. (1 ccm).
Es werden die Nerven der linken Niere durchrissen.

Zeit	Harnmenge aus dem linken Ureter in g	Steigerung der Harnmenge, die Norm = 1 gesetzt	Harnmenge aus dem rechten Ureter in g	Steigerung der Harnmenge, die Norm = 1 gesetzt	Verhältniss der Harnmenge des linken zum rechten Ureter
Normal 3 h 50 m bis 4 h 10 m, 20 Min.	1,4525	1	0,1712	1	8,48 : 1
4 h 12 m	0,04 g Coffein in die Jugularis				
4 h 18—28 m, 10 Min.	4,3282	1 : 5,76	0,3673	1 : 4,29	11,78 : 1
4 h 28½ m	0,02 g Coffein				
4 h 29—39 m, 10 Min.	5,5570	1 : 7,65	0,5411	1 : 6,32	10,26 : 1
4 h 39 m	0,02 g Coffein				
4 h 39½—49½ m, 10 Min.	8,3040	1 : 11,43	0,9460	1 : 11,05	8,77 : 1
4 h 50 m	0,02 g Coffein				
4 h 51 m bis 5 h 1 m,	9,0004	1 : 12,39	1,3089	1 : 15,28	6,81 : 1
5 h 1 m	0,02 g Coffein				
5 h 2—12 m, 10 Min.	6,8126	1 : 9,38	1,3691	1 : 15,99	4,98 : 1
5 h 13 m	0,04 g Coffein				
5 h 16—31 m, 15 Min.	5,7738	1 : 5,30	0,760	1 : 8,88	7,57 : 1
5 h 31 h bis 6 h 1 m, 30 Minuten	2,001	1 : 0,92	1,871	1 : 21,5	1,07 : 1

Summe des Harns in 65 Minuten

	aus dem linken Ureter	aus dem rechten Ureter
	= 39,7760 g	= 5,2924 g
Erwartet nach der Norm	= 4,7456 "	= 0,5564 "
Ueberschuss	= **35,0304** g	= **4,7360** g

Digitized by Google

Wie ersichtlich, ist in der rechten Niere eine bedeutende relative Secretionssteigerung eingetreten, deren Maximum 1 : 21,5 beträgt und das der linken (1 : 12,39) übertrifft. Aber die absoluten, von der linken Niere gelieferten Harnmengen sind natürlich bedeutend grösser. Bemerkenswerth ist, dass die grösste Secretionssteigerung bei der rechten Niere gegen Ende des Versuches eintritt, wo wohl die vasomotorische Erregung infolge von Ermüdung der betreffenden Centren bereits im Abnehmen war.

All das oben Mitgetheilte wird uns zu dem Schluss führen, dass in Bezug auf die uns interessirende Frage das Coffein zwei Wirkungen ausübt, eine das Centralnervensystem erregende, dem Strychnin vergleichbare, welche die Harnsecretion beeinträchtigt, und eine direct die Niere treffende, welche durch den Eintritt einer mächtigen Harnfluth charakterisirt ist. Die centralerregende Wirkung kann die auf die Niere ausgeübte in verschiedenem Grade, ja selbst völlig compensiren. Dies ist wohl der Grund, warum die diuretische Wirkung des Coffeins in ihrer ganzen Stärke bisher verborgen geblieben ist. Es bedurfte erst einer physiologischen Analyse, der Eliminirung des Einflusses der erregten vasomotorischen Centren, um die Nierenwirkung des Coffeins scharf und klar hervortreten zu lassen.

In welcher Weise bewirkt das Coffein die Diurese? Eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes kann zur Erklärung der Erscheinung nicht herangezogen werden, da, wie ich oben nachgewiesen habe, die Harnfluth bei einem viel geringeren Blutdruck zu Stande kommt, als bei welchem die Feststellung der Normalsecretion stattfand. An Aenderungen in der Blutcirculation in der Niere kann ebenfalls nicht gedacht werden, da solche am chloralisirten Thier, dessen Gefässe erschlafft sind, nicht stattfinden werden. Es hat zwar das Coffein bei künstlicher Durchblutung der Niere eine Vermehrung der durchfliessenden Blutmengen zur Folge, was auf eine directe gefässerweiternde Wirkung schliessen lässt, hat man aber vorher chloralhaltiges Blut durch das Organ geführt, so bleibt das Coffein ohne Einfluss auf das Lumen der Gefässe, da durch das Chloral die Gefässe schon ad maximum erschlafft sind. [1]) Da wir nun secretorische

1) In Nr. 27. S. 481 des Centralblattes für die med. Wissensch. 1886 sagt J. Munk: „Die von v. Schroeder für das chloralisirte und morphinisirte Thier als unwahrscheinlich erachtete Aenderung der Blutcirculation durch Coffein wird durch diesen Versuch an der unvergifteten Niere evident erwiesen.“ Hierzu

Digitized by Google

Fasern und Centren, welche der Nierensecretion vorstehen, nicht kennen, so bleibt als Erklärung für die Wirkung des Coffeins die Annahme übrig, dass die secernirenden Elemente der Niere selbst durch das Coffein zu stärkerer Thätigkeit erregt werden und hier der Angriffspunkt der Wirksamkeit desselben liegt. Es erscheint mir kaum möglich, die beobachteten Thatsachen durch die Filtrationshypothese zu erklären, man müsste denn eine Reihe etwas künstlicher Annahmen machen.

Es lag nun nahe, auch Versuche über die Wirkung des Coffeins an der isolirten Niere im Durchblutungsversuch anzustellen. Ich habe davon Abstand genommen, weil die secernirenden Elemente der Niere zu rasch absterben. Stellte doch Overbeck[1]) schon fest, dass, wenn die Nierenarterien nur kurze Zeit, selbst nur 1½ Minuten lang, verschlossen gewesen sind, bei der Wiedereröffnung die Harnsecretion längere Zeit, bis zu ¾ Stunden, ganz ausbleibt. Gerade weil im hiesigen pharmakologischen Institut Durchblutungsversuche mit der Niere so oft ausgeführt und dabei reiche Erfahrungen über die Ureterensecretion gesammelt worden sind, hatte ich die Ueberzeugung gewonnen, dass dies wenig aussichtsvolle Experimente sind. So wichtige Resultate die Anwendung der Methode der künstlichen Durchblutung isolirter Organe für den chemischen Umsatz einer Reihe von Körpern ergeben hat, so wenig lässt sie sich, in ihrem jetzigen Ausbildungsgrade wenigstens, zum Studium der Secretionen verwenden. Heidenhain[2]) sagt mit Recht: „Noch niemals ist es gelungen, der ausgeschnittenen, sorgfältig von ihrer Arterie aus durchbluteten Niere

---

bemerke ich, dass es mir seit lange bekannt ist, dass Coffein in grösseren Dosen bei der künstlichen Durchblutung die Gefässe der Niere erweitert. Auf das chloralisirte Organ aber ist es ohne Einfluss, weil hier schon die Gefässe erschlafft sind. Wie Munk meine Ansicht, dass letzteres Verhalten stattfindet, dadurch widerlegen will und zwar „evident", dass das Coffein in der unvergifteten Niere Gefässerweiterung bewirkt, ist mir nicht verständlich. Die Angabe Munk's, dass die Diuretica (Salpeter, Kochsalz, Rohrzucker u. s. w.) eine bedeutende Zunahme des Blutstromes durch die Niere bewirken, kann bei Manchem die Vorstellung erwecken, als wenn die diuretische Wirkung der genannten Substanzen mit ihrer Wirkung auf die Nierengefässe im Zusammenhang stände, d. h. als wenn diese Körper nur auf die Nierengefässe erweiternd wirkten. Dieses ist nicht der Fall. Die Gefässerweiterung kommt bei allen künstlich durchbluteten Organen zu Stande, denn die in dieser Weise überlebenden Organe beantworten die Vergiftung durch sehr viele Substanzen mit Gefässerweiterung. Wie Kobert gefunden hat, bewirken nur die Körper der Digitalingruppe und ihr verwandte Mittel unter den gleichen Verhältnissen Gefässcontraction.

1) Sitzungsber. der Wiener Academie. XLVII. Bd. (2). S. 199. 1863.

2) Hermann's Handbuch der Physiologie. V. Bd. S. 335.

Digitized by Google

Harn oder auch nur ein eiweissfreies, wässriges Filtrat zu entlocken; aus dem Harnleiter fliesst nur eine dem Blutserum ähnliche Flüssigkeit." Die Menge der aus dem Ureter austretenden Flüssigkeit ist bei Durchströmungsversuchen oft sehr gross. So erhielt Schmiedeberg[1]) bei Durchblutung einer Hundeniere in 2 Stunden 190 ccm Flüssigkeit aus dem Ureter, welche von ihm als „Ureterenexsudat" bezeichnet wird. Die Transsudation von Flüssigkeit, die man auch auf der Nierenoberfläche bald wahrnehmen kann und die daher keine eigenartige Erscheinung ist, wird eine noch grössere sein, wenn das benutzte Blut noch stark mit Kochsalzlösung verdünnt ist. Trotz dieser Sachlage hat neuerdings J. Munk[2]) über Versuche berichtet, in welchen er die künstliche Durchblutung zum Studium der Secretion der Niere benutzt hat. Im Gegensatz zu früheren Beobachtern bezeichnet er das Ureterentranssudat als „echte Secretion", als „Harn", und sucht den Einfluss verschiedener Substanzen auf die Bildung dieses Harnes zu ermitteln. Er hält sich deswegen für berechtigt, das Ureterentranssudat als „unzweifelhaftes" Secret zu betrachten, „weil in ihm die charakteristischen Stoffe des Harns sich stets in grösserer Concentration fanden, als im durchgeleiteten Blut". Als solche charakteristische Substanzen betrachtet er verschiedene im Blutserum enthaltene Salze. Eine solche Folgerungsweise ist offenbar gar nicht berechtigt. Wenn ich defibrinirtes Hundeblut, das aus wenigstens der Hälfte Blutkörperchen besteht[3]), durch eine Hundeniere leite, so wird das Transsudat annähernd die Zusammensetzung des Serums haben, da die Blutkörperchen von den Geweben zurückgehalten werden. Bestimme ich nun im Transsudat das Kochsalz, das nur im Serum vorkommt, so kann ich eine Zunahme von 100 Proc. im Vergleich zum ursprünglichen Blut finden, weil eben im letzteren das Serum durch die gleiche Menge Blutkörperchen verdünnt ist. Daraus lässt sich natürlich auf keine Secretion schliessen. Nach dieser Schlussweise würde man, wenn man defibrinirtes Blut auf ein Papierfilter brächte, das dicht genug wäre, die Körperchen zurückzuhalten, aus dem Umstand, dass das filtrirte Secret einen grösseren Gehalt an den Serumsalzen aufweist im Vergleich zum ursprünglichen Blut, diesen Process für eine unzweifelhafte Secretion halten. Die procentische Zunahme, welche Munk an Salzen in seinem „Harn" findet, beträgt auch nur im Maximum einige siebzig Procent.

1) Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 380.

2) Centralblatt f. d. medicin. Wissensch. 1886. S. 481.

3) Zeitschrift f. Biologie. XII. Bd. S. 191. Bunge, Zur quantitativen Analyse des Blutes.

Digitized by Google

Dass diese in den Ureter stattfindende Transsudation unter dem Einfluss einiger Salze grösser wird, gestattet auf deren Wirkung an der lebenden Niere gar keinen Rückschluss. Auch für Coffein hat Munk eine grössere Transsudation gefunden, was um so weniger auffällt, als die gefässerweiternde, dadurch die Passage des Blutes befördernde Wirkung die Transsudation begünstigen muss.

Das rasche Absterben des Nierenepithels, welches wohl meist schon vor Beginn der Durchleitung eingetreten sein wird, hat einerseits darin seinen Grund, dass zu viel Zeit verstreicht nach Tödtung des Thieres bis zum Beginn des Versuches — selten weniger wie 15 Minuten —, der anämische Zustand also zu lange dauert, andererseits ist das seines Fibrins oder richtiger der Componenten desselben beraubte Blut, welches durch die Gerinnung einen Theil seiner Alkalescenz verloren hat, vielleicht zu verändert, um die Function des so empfindlichen Epithels zu unterhalten. Obgleich meine oben mitgetheilten Versuche am chloralisirten Thiere und nach Durchreissung der Nierennerven, wo also das Organ nur durch die Gefässe mit dem Thiere zusammenhängt und lediglich die in der Arterienwand verlaufenden Nervenfäden erhalten sind, ein genügender Beweis dafür sind, dass das Coffein auf das Epithel wirkt, so habe ich doch einen Versuch angestellt, in welchem die Nierenarterie getrennt wurde, also das Organ gänzlich, wie beim Durchleitungsversuch, isolirt war. Ich will denselben hier aufführen, da er ein Beispiel für die Empfindlichkeit des Nierenepithels gegenüber schädigenden Einflüssen ist. Will man die Continuität der Nierenarterie unterbrechen, so kann dies nur durch Einfügen eines Zwischenstückes geschehen. Ich gab einem Kaninchen, das 2500 g wog, erst Chloral, um die Wirkung des Coffeins auf die Gefässe auszuschliessen. Dann wurde die rechte Niere exstirpirt und eine hinreichende Quantität Peptonlösung in die Jugularis injicirt, um das Blut für die Dauer des Versuches ungerinnbar zu machen, damit das Röhrchen in der Arterie nicht durch Gerinnsel verlegt würde. Jetzt zog ich die linke Niere hervor, durchriss deren Nerven, klemmte die Nierenarterie nach der Aorta hin ab, schnitt das Gefäss an und schob ein beiderseits geknöpftes Glasröhrchen hinein, welches so gelagert wurde, dass die Schnittstelle der Arterie auf die Mitte des Röhrchens zu liegen kam. Es wurden beiderseits Ligaturen gelegt, so dass die Arterie an zwei Stellen auf das Röhrchen gebunden war und dann die Klemme nach der Aorta geöffnet. Vom Moment des Abklemmens der Nierenarterie bis zum Wiedereintritt des Blutes waren höchstens 8—10 Minuten verflossen. Das Resultat war folgendes.

Digitized by Google

In den ersten 30 Minuten eine Spur sehr blutigen Harns
" " nächsten 20 " 2 Tropfen " " "
0,08 g Coffein
in 10 Minuten 0,73 g sehr blutiger Harn
" 10 " 0,30 " " " "
" 10 " 0,27 " " " "
" 10 " 0,22 " " " "

Jetzt tödtete ich das Thier und untersuchte das Röhrchen. Es erwies sich frei von Gerinnsel. Die nach der Steigerung eintretende Secretionsabnahme beruhte also nicht auf Behinderung der Circulation durch Gerinnselbildung im Röhrchen. Die 10 Minuten dauernde Anämie hatte, wie man sieht, genügt, um den Harn stark blutig zu machen, das Epithel also in hohem Grade zu schädigen. Trotzdem gleich darauf die Niere wieder mit lebendem Blut durchströmt wurde, trat doch nur eine sehr geringe Secretion ein. Das Coffein hat noch etwas gewirkt, die Art der Secretionssteigerung spricht dafür, aber welch ausserordentlich geringe Mengen sind nur geliefert worden. Da die hier erzielte völlige, dem Durchleitungsversuch analoge Isolirung der Niere für die Deutung der Coffeinwirkung von keinem Gewicht und der Harn einen so pathologischen Charakter annahm, habe ich den Versuch nicht wiederholt.

Ich meine aber, dass derjenige, welcher die Aufgabe, die durchblutete Niere zur Secretion zu bringen, lösen will, solches doch mit peptonisirtem, d. h. ungerinnbar gemachtem Blute versuchen sollte. Das Peptonblut ist sicherlich in viel höherem Grade als normales Blut anzusehen, wie defibrinirtes. Wenn Einer Zeit und Mühe nicht spart, dabei über hinreichendes Thiermaterial gebietet, wird er auf diesem Wege vielleicht einen Fortschritt erzielen.

Es ist also das Coffein als eine Substanz anzusehen, welche die Diurese durch directe Reizung des Nierenepithels hervorruft. Bis jetzt war kein Körper bekannt, der in solchem Grade eine Harnfluth in der Niere bewirkt. Die durch Harnstoff, Salze u. s. w. verursachte Diurese beruht wohl auch auf epithelialer Reizung, aber welch ungemein grosse Salzmengen müssen injicirt werden [1]), um beträchtlichere Zunahme des Harns zu erzielen, und wie geringfügig sind die Wirkungen, wenn man sie mit der mächtigen, schon durch so kleine Mengen von Coffein veranlassten Diurese vergleicht. Im Coffein liegt

---

1) Kessler, Versuche über die Wirkung einiger Diuretica. Dissertation. Dorpat 1877.

Digitized by Google

uns eine Substanz vor, deren Wirkung auf die Niere in gewissem Sinne der des Pilocarpins auf Speichel- und Schweisssecretion vergleichbar ist, wenigstens in so weit, als von beiden Giften schon sehr kleine Mengen genügen, um in den betreffenden Drüsen einen mächtigen Secretionsstrom anzuregen. Aber es findet in der Wirkungsart ein sehr wichtiger Unterschied statt, denn das Pilocarpin ruft durch Beeinflussung der secretorischen Nervenapparate in Speichel- und Schweissdrüsen die Thätigkeit derselben hervor, während das Coffein auf das Nierenepithel direct einwirkt. Die Wirkung aller Gifte, welche schon in kleiner Menge in Drüsen bedeutende Secretionen hervorrufen, bezog sich bis jetzt immer nur auf solche Drüsen, deren Thätigkeit, wie die der Speichel-, Schweiss- und Thränendrüsen sowie des Pankreas, unter dem Einfluss secretorischer Nervenapparate steht. Das Coffein ist die erste Substanz, von welcher sich mit grosser Wahrscheinlichkeit der Nachweis führen lässt, dass es in der Niere, also einer Drüse, bei der wir keine secretorischen Nervenapparate annehmen, einen starken Secretionsstrom erzeugt.

Es wäre sehr interessant gewesen, die Analyse der Wirkung des Coffeins auf die Niere noch weiter zu führen. Wenn sich ergeben hat, dass das Coffein auf das Nierenepithel secretionserregend wirkt, so entsteht die Frage, auf das Epithel welches Theiles der Niere, das der Glomeruli oder der gewundenen Kanäle, oder auf beide. Wie seiner Zeit Nussbaum nachwies, ist es beim Frosch möglich, den aus den Glomeruli austretenden Harn zu unterdrücken, ohne die Function der gewundenen Kanälchen zu beeinträchtigen. Da bei den Batrachiern die Glomeruli ihr Blut aus den Nierenarterien beziehen, die Tubuli contorti aber von der Nierenpfortader aus gespeist worden, so braucht man zur Erreichung des genannten Zweckes nur die Nierenarterien zu unterbinden. Tritt an einem so operirten Thiere die Coffeindiurese ein oder nicht? Zuerst musste ich feststellen, ob dieselbe am Frosch überhaupt zu erzielen ist. Ich verfuhr dabei ebenso wie beim Warmblütter, indem ich erst Chloral, dann Coffein Fröschen injicirte und die Harnsecretion beobachtete. Es gelang mir nicht, eine Diurese mit Sicherheit zu constatiren. Während ich noch mit diesen Versuchen beschäftigt war, wurde ich auf eine aus Heidenhain's Laboratorium hervorgegangene Arbeit von Adami[1]) aufmerksam. In dieser Arbeit weist letzterer Forscher nach, dass die bisher übliche Beurtheilung des Nussbaum'schen Versuches unrichtig

---

1) Journ. of Physiol. Vol. VI. p. 382.

Digitized by Google

ist. Der Verschluss der Nierenarterien beraubt die Glomeruli nicht jeglicher Blutzufuhr, da sich bald ein bedeutender Collateralkreislauf in denselben herstellen kann. Dies wies Adami durch venöse Injection feinkörniger Farbstoffe nach, welche nach Verschluss der Nierenarterien, wenn auch nicht in allen, so doch in vielen Glomerulis gefunden werden konnten. Damit hat der Nussbaum'sche Versuch seinen principiellen Werth verloren und ich gab weitere Versuche mit Fröschen auf. Was das Coffein anlangt, so werden wir uns damit bescheiden müssen, constatirt zu haben, dass eine Erregung des Nierenepithels die Diurese bewirkt, ohne das eine genauere Localisation vor der Hand möglich erscheint.

Die Aerzte, welche das Coffein als Diureticum angewendet haben, sind zu sehr verschiedenen Anschauungen über die Wirkungsweise desselben gekommen. Einige schreiben ihm eine dem Digitalin ähnliche Wirkung zu. Ebenso wie letzteres erhöhe es den Blutdruck, verlangsame den Puls und bewirke derart die Diurese. Diese Parallelisirung ist offenbar nicht zulässig, wie denn auch Maki [1]) schon nachgewiesen hat, dass der Einfluss beider Mittel auf das Herz ein ganz verschiedener ist. Es ist zwar richtig, dass sowohl Digitalin wie Coffein den Blutdruck steigern, aber sie thun dies in ganz verschiedener Weise. Das Digitalin wirkt auf den Herzmuskel ein, erhöht dessen Leistung und verursacht so eine Steigerung des Blutdruckes. Das Coffein ruft im Gegensatz hierzu die Blutdrucksteigerung durch Erregung der vasomotorischen Centren hervor. Es kann aber nicht genug betont werden, dass zur Erreichung eines diuretischen Effectes durch Steigerung des Blutdruckes nur solche Mittel verwendbar sind, welche den Blutdruck durch Erhöhung der Herzkraft steigern. Wird die Steigerung durch Erregung der vasomotorischen Centren verursacht, so wirkt sie ja secretionshemmend auf die Niere, also im gerade entgegengesetzten Sinne. Es kommt zur Erzielung einer diuretischen Wirkung durch Zunahme des Blutdruckes nicht darauf an, dass sondern wie der Blutdruck gesteigert wird. — Das nach Coffein eintretende Vollerwerden des Pulses und die manchmal zu beobachtende Verlangsamung der Pulszahl haben dazu verleitet, demselben eine digitalinähnliche Wirkung zu vindiciren. — Es hat aber auch nicht an Aerzten gefehlt, welche die diuretische Wir-

1) Ueber den Einfluss des Camphers, Coffeins und Alkohols auf das Herz. Dissertation. Strassburg 1884.

Digitized by Google

kung des Coffeins nicht auf eine Herzwirkung zurückführten, sondern die, wie Gubler, Brakenbridge[1]) u. A. an eine directe Wirkung des Mittels auf die Niere gedacht haben. Es ist mir sehr werthvoll, dass in der neuesten Publication in dieser Frage, in der Dissertation von H. Bronner[2]) „Ueber die diuretische Verwendung des Coffeins in der praktischen Medicin" (Klinik von Kussmaul) der Parallelisirung des Coffeins und Digitalins ebenfalls entschieden entgegengetreten wird. Bronner sagt, „eine markirte Beeinflussung der Herzthätigkeit konnte, selbst bei den Fällen von Herzfehlern, nicht constatirt werden. Namentlich fehlte jede Herabsetzung der Pulsfrequenz auch da, wo eine diuretische Wirkung eingetreten ist. Die Steigerung der Diurese fand also sicherlich nicht im Sinne des Digitalins statt". So haben die pharmakologischen und klinischen Beobachtungen schliesslich zu demselben Resultat geführt, die Unabhängigkeit der diuretischen Wirkung des Coffeins von dessen Herzwirkung zu erweisen.

Bei der therapeutischen Verwendung des Coffeins sind die centralen Erregungszustände mit Recht gefürchtet. Dies muss auf Grund meiner Versuche noch mehr denn früher geschehen. Die Aufregungszustände, welche mit vasomotorischer Erregung mehr oder weniger verbunden sind, werden nicht nur als eine den Patienten belästigende Erscheinung angesehen werden müssen, sondern als eine solche, welche den beabsichtigten diuretischen Effect in starkem Maasse schädigen kann. Die Unsicherheit der diuretischen Wirkung des Coffeins, über die oft geklagt wird, hat, glaube ich, darin ihren Grund, dass die Erregbarkeit der vasomotorischen Centren bei den verschiedenen Menschen eine sehr verschiedene ist, oft so gross, dass der ganze Erfolg vereitelt wird. Um die erregende, centrale Wirkung zu eliminiren, wird man zwei Wege einschlagen können. Entweder man combinirt bei der Ordination das Coffein mit einer Substanz, welche, wie im physiologischen Versuch, den Eintritt der vasomotorischen Erregung verhindert. Hierbei kann natürlich nicht an das Chloral gedacht werden, da es sich ja so oft um Herzleidende handelt.

Sehr gute Resultate hat mir das Paraldehyd ergeben, das sich meist gefahrlos würde combiniren lassen. Oder aber man prüft die anderen, zur Coffeingruppe gehörenden Körper daraufhin, ob sich

---

1) Die Literatur findet sich ausführlich in den Dissertationen von R. Wagner und Bronner.

2) Dissertation. Strassburg 1886.

Digitized by Google

unter denselben nicht einer findet, welcher die Nierenwirkung des Coffeins noch ausübt, ohne die centrale Erregung zu bewirken. Mit diesen Fragen, sowie auch mit der der Wirkung des Coffeins an Thieren, bei denen experimentell Nierenleiden hervorgerufen sind, bin ich augenblicklich beschäftigt und werde über die Resultate der Versuche in meiner nächsten Publication berichten.

Bei allen meinen Versuchen habe ich mich der ebenso bereitwilligen, wie erfolgreichen Hülfe von Herrn Dr. Dreser, Assistenten des Instituts, zu erfreuen gehabt, wofür ich ihm zu dauerndem Danke verpflichtet bleiben werde.

Digitized by Google

IV.

Ueber Favuspilze.

Von

H. Quincke

in Kiel.

(Hierzu Tafel I—III.)

Die Züchtungsversuche an Favusborken und -Haaren, über welche ich hier berichten will, haben ergeben, dass mindestens 3 verschiedene Pilze das Bild der als Favus bezeichneten Hautkrankheit bedingen können.[1]) Ich unterscheide dieselben unpräjudicirlich zunächst als α-, β- und γ-Pilz.

I. Der α-Favuspilz.

Am 11. März 1885 kam von auswärts ein 21jähriger Müllerlehrling in die klinische Sprechstunde wegen eines seit einigen Wochen bestehenden leicht juckenden Ausschlages an der rechten Seite des Halses. Hier findet sich an der Haargrenze, dem Rande des steifen Hemdkragens entsprechend, eine thalergrosse, etwas geröthete und abschuppende Stelle, durchaus wie Herpes tonsurans aussehend. Bei näherem Zusehen zeigen sich nahe der Mitte der Stelle 3 gelbe Flecke von 0,5—2 mm Durchmesser, jeder von einem Haar durchbohrt und von Epidermis überzogen. Dieselben erweisen sich als halbkugelige Knöpfchen, welche in das Niveau der Haut eingelassen sind und durchaus wie Favusschildchen sich verhalten. Mikroskopisch bestehen sie anscheinend nur aus Pilzfäden und Sporen. Aehnliche Pilzfäden finden sich spärlich zwischen den Epidermisschuppen des gerötheten Hautbezirks; dazwischen nur wenige Sporen.

Es unterlag keinem Zweifel, dass hier ein Favus mit herpetischen Ringen (oder herpetischem Vorstadium von Köbner) vorlag.[2]) Bezüglich einer möglichen Entstehungsursache wusste der Mann nur anzugeben, dass er häufig Mehlsäcke auf der rechten Schulter zu tragen habe und dass der sie bringende Fuhrmann einen ähnlichen (?) Ausschlag

1) Mittheilungen über diese Versuche finden sich schon in den Berichten der Naturforscherversammlung zu Strassburg, den Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. 1886, und den Monatsheften für prakt. Dermatologie. 1885.

2) Vgl. Weil, Ziemssen's Handbuch. XIV. Bd. 2. S. 321. — Hebra, Atlas der Hautkrankheiten. II. Bd. 5.

Digitized by Google

auf der linken Wange habe. Leider konnte ich diesen Mann nie zu Gesicht bekommmen.

Auf Application von Jodtinctur und später von Salicylsalbe verschwand der Ausschlag.

Die beschriebenen gelben Börkchen wurden nun mit sterilisirten Instrumenten abgehoben und Bruchstückchen von ihrer Unterfläche mit Peptonfleischbrühgelatine zur Herstellung von Reagenzglas- und Plattenculturen benutzt.

Während in dem einen Glase nur Pilzcolonien einer Art zur Entwicklung kamen, wuchsen auf der Platte neben den gleichen Pilzen zahlreiche orangegelbe Kokkencolonien, die nach mikroskopischem Aussehen, Wachsthumsart bei Weiterimpfung und Geruch mit dem Coccus der Osteomyelitis (Becker) identisch zu sein scheinen. Auch von der Platte waren leicht Reinculturen desselben Pilzes wie im Reagenzglase zu erhalten.

Dieser Pilz bildet nun auf der Oberfläche der Peptongelatine eine schneeweisse, ziemlich derbe, trockene, filzartige Schimmelhaut, welche an ihrer Unterfläche schwefelgelb erscheint und bei weiterem Wachsthum sehr zu Faltenbildung neigt. An den isolirten rund-plattenförmigen Einzelcolonien entstehen so seichte concentrische Furchen und Erhebungen; beim Zusammenfliessen der Colonien werden die Falten unregelmässig und prägen sich auch an der Oberfläche aus (Fig. 8, Taf. I).

Mikroskopisch besteht der α-Pilz aus gegliederten, verzweigten Fäden (von 1,5—2 μ Durchmesser), welche etwa halb so breit sind, wie die Fäden des Penicillium, aber viel weitere Abstände der Querscheidewände zeigen. Die Fäden verjüngen sich gegen die Spitze ein wenig und verzweigen sich in spitzen Winkeln, so dass die im Innern der Colonie ziemlich innige Verflechtung der Fäden in der Peripherie nur gering ist (Fig. 1, Taf. II. III).

Theils endständig, häufiger aber aus kurzen, seitlichen Sprossen schnüren sich rundliche und längliche Sporen von 3—6 μ Durchmesser ab, besonders reichlich im Innern der Colonie, während an der Peripherie die Fäden mehr in die Länge wachsen — ein Verhalten, wie es auch an den kleinen Schildchen des menschlichen Haarbalges beobachtet wird (Fig. 2, Taf. I).

Ausser den einfach abgeschnürten Sporen (Mikrogonidien) bildet der Pilz auch Makrogonidien: endständige spindelförmige Gebilde (von 40—70 μ Länge) mit glänzender, doppelt contourirter Wand und gleichbeschaffenen Querscheidewänden, durch welche die Spindel in 4—7 Fächer getheilt wird. (Zuweilen hatte es den Anschein,

Digitized by Google

als ob in jedem dieser Fächer sich eine ovale oder oblonge glänzende Spore bilde; nach Analogie anderer Pilze würde das ganze Gebilde als eine mehrzellige Spore anzusehen sein.[1]) Das vordere Ende dieser Makrogonidien ist bald stumpfkeulenförmig, bald (und zwar häufiger an den Luftästen) zu einer langen schmalen Spitze ausgezogen (Fig. 4, Taf. II. III).

Im Ganzen kommt es zur Bildung der Makrogonidien nicht so leicht und später, als zu der der Mikrogonidien; begünstigend für die Entstehung beider wirkt reichlicher O-Zutritt und Erschöpfung des Nährbodens; doch müssen auch noch andere Umstände mitwirken, denn öfters waren sie auf gleich alten Platten verschieden entwickelt. Die Gonidienbildung kann schon 4—5 Tage nach Ansetzen der Cultur beginnen.

Auf Platten- und Deckglasculturen sieht man die Sporen innerhalb der ersten beiden Tage nach einer, häufiger nach beiden Seiten Fäden treiben (Fig. 3, Taf. II. III), nach 2—3 Tagen werden die Colonien für das blosse Auge sichtbar, in 6—8 Tagen kann eine Colonie 4—5 mm, in einigen Wochen bei hinreichendem Ernährungsgebiet 10—20 mm Durchmesser erreichen. Im Reagensglas wachsen sie weniger schnell. Im Ganzen ist das Wachsthum langsamer als das der gewöhnlichen Schimmelpilze, von denen der α-Favuspilz gelegentlich total überwuchert wird.

Die Dicke der Colonie ist 1—3 mm; auf dem Querschnitt nach vorgängiger Alkoholhärtung erkennt man eine im Innern sehr sporenreiche Zone, oberhalb und unterhalb ein dichtes Fadengewirr, das nach der Luftseite hin etwa 3—4mal so dick ist als nach der Gelatineseite.

3proc. Peptongelatine wird durch α-Favuscultur schon nach 6 bis 8 Tagen vollkommen, 10proc. erst nach mehreren Wochen und nicht ganz so vollständig verflüssigt. Dies dürfte von der veränderten Reaction des Nährbodens herrühren, die, anfangs neutral, später intensiv alkalisch wird; mikroskopisch finden sich zu dieser Zeit Krystalle von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia, oxalsaurem Kalk und garbenförmige, auf Säurezusatz Gas entwickelnde Krystalle, vermuthlich kohlensaurer Kalk. Die alkalische Reaction dürfte — nach dem Geruch und der Nebelbildung mit Salzsäure zu schliessen — durch einen aminartigen Körper bedingt sein. Ausserdem nimmt in den älteren Culturen in der Nähe der Pilzrasen die Gelatine eine bräun-

1) Aehnliche Makrogonidien finden sich bei verschiedenen Schimmelpilzen: Fusiporium solani, Cladosporium herbarum u. a.

Digitized by Google

liche Färbung an; im Spectrum wird dadurch kein bestimmter Absorptionsstreif, sondern nur Verdunkelung vom Violett her verursacht.

In diesen älteren Culturen sind die Pilzfäden entweder alle oder theilweise verändert: spiralig, geknickt, schmäler, blasser, mit eingelagerten Körnern oder Tropfen, feinkörnig, die Quersepta undeutlich. Die Sporen scheinen aber entwicklungsfähig zu bleiben, denn noch 3 und 5 Monate alte Reagenzglascultaren fand ich fruchtbar.

Bei saurer Reaction der Fleischbrühpeptongelatine wächst der α-Favuspilz nicht oder sehr langsam; er bewirkt, noch bevor Verflüssigung eintritt, alkalische Reaction des Nährbodens.

Auch auf schwach saurer Apfelsaftgelatine liessen sich Deckglasculturen züchten, an denen indess die Gonidienbildung gering war.

Auf einer mit Weissbrotinfus zubereiteten Gelatine wuchs der α-Pilz wie auf Peptongelatine, doch blieb die Unterfläche weiss, wurde höchstens blassgelb; mikroskopisch zeigten sich die Culturen — auf dem Querschnitt nach Alkoholhärtung — sehr viel weniger sporenhaltig als die der Peptongelatine.

Auch auf gelatinirtem Pferdemistdecoct erhält man schöne Culturen des α-Pilzes, sowohl im Reagenzglas, wie auf Platten und unter dem Deckglas, namentlich ist das Anfangswachsthum und das Luftwachsthum der Fäden ein sehr üppiges. Die Unterfläche der Schimmelkrusten erscheint mehr orangefarben als schwefelgelb. Auch hier tritt, unter stark alkalischer Reaction und Auftreten eines aminartig riechenden Körpers, Verflüssigung ein — anscheinend schneller als in Peptongelatine.

Auf Peptonfleischbrühe mit Agar wächst der Pilz bei gewöhnlicher Temperatur schlechter als auf Peptongelatine, in der Wärme dagegen schneller; die Oberfläche ist wie dort weissflaumig, die Unterfläche geht von Schwefelgelb sehr bald in braungelbe Färbung über (Fig. 5 u. 6, Taf. I).

Auf (Hydrocele-)Serum bildet der Pilz grauweisse, feuchte, ziemlich prominente Beläge, die sich leicht im Ganzen abheben lassen; nach etwa 8 Tagen und besonders an dem trockeneren Rande des Nährbodens bekommt die Colonie Luftfäden und die schwefelgelbe Unterfläche (Fig. 1, Taf. I).

Von sehr wesentlichem Einfluss auf das Gedeihen des Pilzes ist der Zutritt des Luftsauerstoffes; in Plattenculturen bleibt schon in den ersten Tagen unter einer bedeckenden Glimmerplatte das Keimen der Sporen gegenüber den unbedeckten Theilen zurück; auch weiterhin bleibt die Verzweigung spärlicher, die Fäden erscheinen mehr gestreckt, die Colonie mikroskopisch durchsichtiger; zur

Digitized by Google

Sporenentwicklung, zur Bildung der schwefelgelben Platte kommt es nicht. Auch im Reagenzglas entstehen in der Tiefe der Gelatine sehr langsam nur grauliche, schleierartig durchscheinende Colonien. Deckglasculturen gedeihen entschieden besser bei freiem Luftzutritt als im abgeschlossenen Raume des Hohlobjectträgers. — Für die Sporenbildung scheint der in die obersten Flüssigkeitsschichten diffundirte O zu genügen, da Makro- wie Mikrogonidien sich sowohl dicht unter wie über der Flüssigkeitsfläche, in der Luft, bilden.

Bei Abschluss des O wird die Gelatine von dem Pilz nicht gebräunt, auch scheint sie nicht, oder doch später, verflüssigt zu werden.

Sehr schön gedeiht der α-Favuspilz auf Kartoffeln; nach Sporenaussaat zeigen sich in der Wärme manchmal schon nach 24 Stunden die ersten Spuren der weissflaumigen, knöpfchenförmigen Colonie, welche nach einigen Tagen mehrere Millimeter Durchmesser erreichen und bald zu einer 2—3 mm dicken Platte confluiren, deren schwefelgelbe, leicht gewellte Unterfläche dem Substrat ziemlich fest anhaftet. Das Wachsthum findet später hauptsächlich in die Dicke statt; über den Bereich der nach 8 Tagen bedeckten Fläche breitet sich die Cultur später nur wenig aus. Die Substanz der Kartoffel wird — zuerst in der Umgebung der Colonie, später in ganzer Ausdehnung — bräunlich bis graubraun, etwas durchscheinend. Die anfangs schneeweisse flaumige Oberfläche der Cultur wird mit der Zeit schwach bräunlich; sie enthält dann nur wenige Fäden, sondern hauptsächlich Sporen, zum Theil in Keimung begriffen. Makrogonidien bilden sich nur spärlich auf der Kartoffel.

Am schnellsten wächst der α-Pilz bei etwa 35° C.; die schneller wachsenden Culturen sind lockerer, zeigen eine sammtartige Oberfläche mit Fäden von mehreren Millimetern Länge; die bei Zimmertemperatur wachsenden sind dichter und fester (Fig. 9, Taf. I).

Noch nach $3\frac{1}{2}$ Monaten fand ich solche Kartoffelculturen rein und fruchtbar.

Auf Schnitten der sammt dem Nährboden (Gelatine oder Kartoffel) in Alkohol gehärteten Pilzcolonien färben sich die Pilzcolonien mit Jodkaliumlösung gelb, die Sporen rothbraun. Auch durch Carmin, Methylenblau und Methylviolett werden die Sporen stärker gefärbt als die Fäden, so dass man über Gehalt und Vertheilung der Sporen in der Colonie dadurch einen guten Ueberblick gewinnt; so zeigt sich, dass die Culturen auf Brod- und Mistgelatine im Allgemeinen die wenigsten, ältere Kartoffelculturen die meisten Sporen enthalten, Peptongelatineculturen in der Mitte stehen.

Digitized by Google

Impfversuche.

1. Bei einem älteren Manne wurde nach vorheriger sorgfältiger Reinigung auf der etwas behaarten Bauchhaut eine kleine Menge einer sporenreichen Kartoffelcultur des α-Pilzes mit der Fingerkuppe sorgfältig eingerieben, darüber ein Schutzverband angelegt.

Am 10. Tage zeigt sich in der Umgebung einiger Haarbälge ein rother Hof von 8—10 mm Durchmesser, an einzelnen Haarbälgen kleinste gelbe Schüppchen.

Am 14. Tage zeigt sich das Bild eines schönen Favus mit herpetischem Hof (ähnlich, nur ausgesprochener wie in dem S. 62 erwähnten Fall): gelbe Scutula am Eingang der Haarbälge, zum Theil mit einander confluirend; dazwischen die tieferen Schichten der Epidermis auf unregelmässig begrenzten Stellen weiss gefärbt.

Am 18. Tage haben sich, unter Dicken- und Flächenwachsthum, aus diesen Stellen gelbe, unregelmässig gewellte Platten gebildet, während die Schildchen in den Haarbälgen wie Kugelabschnitte gestaltet sind. Die herpetischen Höfe haben 3—4 cm Durchmesser, zeigen am Rande stärkere Röthung und Schwellung der Cutis, sowie flach bläschenförmige Abhebung der Epidermis.

Der mikroskopische Befund ist wie bei spontanem Favus: in den Schildchen die Sporen und kurzen Fäden, in der schuppenden Epidermis die längeren Fäden überwiegend. In den Haarschaft waren die Pilze noch nicht eingedrungen.

Am 20. Tage erschienen die herpetischen Höfe etwas blasser, die Scutula etwas trockener; letztere wurden nun entfernt und unter Behandlung mit Jodtinctur und Ichthyolpflastermull heilte die erkrankte Stelle in 14 Tagen ab.

Von den Schildchen wurden auf Gelatine u. s. w. wieder Colonien des α-Pilzes erhalten (auf der ersten Platte nur durch eine Art weisser Mikrokokkencolonien verunreinigt).

2. Bei Mäusen wurden 9 Impfversuche gemacht, indem auf die geschorene und etwas wundgekratzte Haut Kartoffelcultur eingerieben wurde. 5 mal erfolgte nichts; 4 mal bildeten sich nach etwa 14 Tagen gelbe Schildchen, aus Pilzelementen bestehend, von 1—8 mm Durchmesser, doch verschwanden dieselben (soweit sie nicht, behufs der Untersuchung, absichtlich entfernt waren) später von selbst.

3. Ebenso wie die Mäuse wurden 2 Teckel an einer kurzgeschorenen Stelle des Kopfes und der inneren Ohrfläche geimpft. Nur bei dem einen fanden sich nach 12 Tagen 2 in Haarbälgen steckende gelbe Favusschildchen von 1 und 1,5 mm Durchmesser, die zum Zwecke der Untersuchung entfernt wurden. Das ausserdem entstandene schuppende Ekzem heilte von selbst.

4. Bei 2 Kaninchen, welche in gleicher Weise auf der Kopfhaut geimpft waren, entstand nur ein Ekzem, dessen Schuppen nur wenige, wohl von dem Impfmaterial herrührende Pilzelemente enthielten.

5. Sporenreiche Kartoffelcultur in sterilisirter Kochsalzlösung wurde eingespritzt unter die Haut bei 3 Mäusen, in die Bauchhöhle

Digitized by Google

bei Hund und Kaninchen, in die V. jugularis ebenfalls bei Hund und Kaninchen. Niemals traten Krankheitserscheinungen auf. Die anatomische Untersuchung ergab bei den beiden letzten Thieren nach 10 und 20 Tagen einige hirsekorngrosse, wohl embolische Knötchen der Lunge, welche Pilzelemente nicht deutlich erkennen liessen.

Es zeigt sich also, dass der α-Pilz im Stande ist, bei Mensch, Hund und Maus eine, dem spontanen Favus gleichende Hauterkrankung hervorzurufen.

II. Der β-Favuspilz.

Der β-Pilz wurde aus dem Favusmaterial zweier Brüder Steen gezüchtet, die schon früher an Favus behandelt, dann aber von Neuem erkrankt waren. Als sie im Mai 1885 wieder in Behandlung traten, zeigte der eine Knabe das Bild eines schwach schuppenden, trockenen, der andere das eines mässig nässenden Ekzems; Schildchen waren nicht vorhanden, doch enthielten die Haare und Schuppen neben Spaltpilzen Fadenpilzelemente. Durch Sublimatwaschungen und Sublimatseife gelang es, erstere ziemlich zu beseitigen, so dass doch aus den Wurzeln der ausgezogenen Haare (deren Schaft in der Flamme abgesengt wurde) öfter Reinculturen erhältlich waren.

Später bildeten sich bei nachlässigerer häuslicher Behandlung junge Schildchen und wurden zu Culturen benutzt.

Der β-Pilz bildet nun auf Peptongelatine (sowohl im Reagenzglas wie auf Platten, in der Tiefe wie an der Oberfläche) grauweissliche Colonien, welche schon nach wenigen Tagen 1 mm Durchmesser erreichen, die aber auch bei reichlichem Nährboden (eine Colonie im Reagenzglas nach mehreren Monaten) 3—4 mm im Durchmesser nicht überschreiten; eine solche Colonie zeigt dann an der Oberfläche einige ganz zarte und kurze Luftfäden und eine gelbe, gefaltete Unterfläche. Durch geringe Verflüssigung der Gelatine in der Umgebung erscheint die Colonie etwas eingesunken, bei grösserer Zahl wird die Gelatine im Reagenzglas nach 2—3 Monaten zu einer dicklichen Masse verflüssigt, niemals dünnflüssig oder bräunlich verfärbt wie beim α-Pilz.

Auf schwach saurer Peptongelatine und auf Apfelsaftgelatine wuchs der β-Pilz nicht. Am besten wuchs er auf Pepton-Agar in der Wärme, wo die Colonien schon nach 5—6 Tagen einen Durchmesser von 1—3 mm erreichen, aber auch nach Wochen nicht sehr ausgedehnt werden. Sie bilden feuchte, grauweisse, flache Erhebungen, reichen etwa 4—5 mal so weit unter die Oberfläche des Nährbodens als über dieselbe, bedecken sich erst spät mit einem sehr spärlichen weissen Flaum (Fig. 7, Taf. I).

Sehr ähnlich, nur etwas langsamer ist das Wachsthum auf er-

Digitized by Google

starrtem Serum in der Wärme (in 4 Wochen erreichte eine Colonie beispielsweise 10 mm Länge bei 4 mm Breite). Auch an diesen älteren Agar- und Serumculturen wird die Unterfläche gelblich, besonders da, wo der im Reagenzglas schräg erstarrte Nährboden trockener wird.

Auf Kartoffeln in der Wärme bildet der β-Pilz grauweisse Knöpfchen, die in 3 Wochen 1 mm, in 3 Monaten 3—10 mm Durchmesser bekommen und sich erst spät und nicht überall mit einem sehr zarten Flaum kurzer Luftfäden überzogen; indem der Pilz bis 5 mm unter die Oberfläche der Kartoffel eindringt, zerklüftet er sie (Fig. 10, Taf. I).

Wird ein Haar im hängenden Tropfen auf Peptongelatine oder Agar cultivirt, so sieht man mikroskopisch oft schon nach 24 Stunden die Fäden hervorspriessen; nach 2—3 Tagen wird die Cultur schon für das blosse Auge sichtbar. Am zahlreichsten sind die Keime gewöhnlich im oberen, der Balgmündung nahegelegenen Theil der Wurzelscheide, doch sprossen sie auch aus dem Haarknopf und dem unteren Theile des Schaftes, aus letzterem meistens etwas später (Fig. 5, Taf. II. III).

Diese anfängliche Geschwindigkeit des Wachsthums, bei welcher wohl das Haar als günstiger Nährboden eine Rolle spielt, weicht bald der langsamen Entwicklung auf Peptongelatine.

Mikroskopisch bildet der β-Pilz Fäden, welche um eine Kleinigkeit breiter, als die des α-Pilzes, aber glänzender und unter weniger spitzen Winkeln verzweigt sind (Fig. 6 u. 7, Taf. II. III). Die Enden der Fäden sind nie so verjüngt wie beim α-Pilz, sondern einfach abgerundete, manchmal leicht angeschwollene Cylinderenden. Häufig bildet sich am Ende der Fäden eine förmliche kugelige Anschwellung von 12—18 mm Durchmesser, welche, mit feinkörnigem Inhalt versehen, von glänzender Wand umgeben und gegen den Faden durch eine leicht ausgebogene Scheidewand abgegrenzt — abgesehen von der Grösse — sehr einem Mucorsporangium gleicht (Fig. 6 u. 7, Taf. II. III). Doch entwickelten sich diese Gebilde niemals weiter, sondern zerfielen körnig. Besonders schön pflegen diese „Köpfchen" an den Deckglasculturen der Haarwurzeln ausgebildet zu sein.

Scheidewände zeigen die Fäden in Gelatineculturen erst nach mehreren Tagen. Viel reichlicher und dichter sind sie in warmgehaltenen Agarculturen, wo dieselben schliesslich sehr dicht stehen und mit Ein- resp. Abschnürung des Fadens einhergehen, so dass dieser rosenkranzförmig wird. Noch ausgesprochener ist dies in Kartoffelculturen (Fig. 8, Taf. II. III), so dass man an der Identität des Pilzes

Digitized by Google

zweifeln könnte; doch kann man sich durch Rückimpfung auf Gelatine davon überzeugen.

Impfversuche mit 2 Monate alter gonidienreicher Kartoffelcultur, die in ähnlicher Weise wie mit dem α-Pilz ausgeführt wurden, ergaben bei 2 Mäusen nichts.

Bei 2 Kaninchen entstanden nach einigen Wochen an der Impfstelle dicke trockene Borken, welche später durch die nachwachsenden Haare abgehoben wurden. Diese Borken bestanden grösstentheils aus Epidermiszellen mit sehr spärlich dazwischen wachsenden Pilzfäden. Die eingelagerten Haare wurden scheidenartig von Epidermiszellen umgeben; in den cylindrischen Zwischenräumen fanden sich oft massenhaft rundliche Gonidien angehäuft.

Ein Impfversuch auf der Haut des Menschen fiel negativ aus.

III. Der γ-Favuspilz.

Der γ-Pilz (welcher, soweit ich bis jetzt urtheilen kann, vielleicht der verbreitetste der 3 Favuspilze ist) ähnelt in seinen Culturen vielfach dem β-Pilz. Auf Peptongelatine bei Zimmertemperatur wächst er langsam, wenn auch etwas schneller als β, macht dabei die Gelatine dickflüssig, die Reaction stark alkalisch.

In dem schräg erstarrten Nährboden des Reagenzglases erscheinen die Colonien als gelblichgraue Punkte, fast ebensogut in der Tiefe, wie nahe der Oberfläche entwickelt und erst nach 4—6 Wochen zur Bildung eines sehr dünnen Flaumes von Luftfäden neigend. Die älteren Colonien werden sternförmig mit kurzen abgerundeten Ausläufern, gelbweisslich, können in 2 Monaten 6—8 mm Durchmesser erreichen.

Aehnlich, vielleicht etwas besser ist das Wachsthum auf Mistgelatine; auf leicht saurer Peptongelatine ist das Wachsthum schlecht oder Null.

Auf Peptonagar in der Wärme wächst der γ-Pilz viel schneller als der β-, dagegen langsamer als der α-Pilz (Fig. 4, 5, 7, Taf. I). Schon nach 2 Tagen kann die Colonie hier einen Durchmesser von 5, nach 7 Tagen von 10—20 mm erreichen; das Wachsthum findet zwar am besten nahe der Oberfläche, aber wesentlich unter derselben in den Nährboden hinein statt, wo die Cultur als eine grauliche, schwach radiär gestreifte Wolke erscheint; erst nach etwa 8 Tagen und anfänglich nur in der Mitte der Colonie bildet sich ein weisser zarter Flaum kurzer Luftästchen, während das Wachsthum in die Tiefe 10 mal so mächtig vor sich gehen kann. Nach mehreren Wochen erhebt sich die Mitte der Colonie unter Faltenbildung etwas über die Oberfläche.

Digitized by Google

Auf Serum wächst der Pilz fast so schnell wie auf Agar (eine Colonie erreichte beispielsweise in 12 Tagen 2 cm Durchmesser), aber in Form einer grauweissen, die Oberfläche wenig überragenden Platte, von welcher aus bald dichtere, bald gestrecktere Ausläufer nach unten und horizontal unter der Oberfläche wachsen (Fig. 2, 3, Taf. I).

Bei einer gewissen Zähigkeit der Agar- oder Serummasse fehlt dieses Hineinwachsen, die Cultur ragt dann, unter Faltenbildung, etwas mehr über die Oberfläche hervor.

Die Kartoffelcultur des γ-Pilzes besteht, ähnlich wie der β-Pilz, aus grauweisslichen Knöpfchen, die aber schneller (schon nach etwa 10 Tagen) zum Vorschein kommen und nach 6—7 Wochen zu einem höckerigen Ueberzug zusammengeflossen sind, welcher hier und da einen zarten Flaum von Luftfäden trägt.

Auch der γ-Pilz wurde theils aus Favusschildchen, theils aus den Wurzeltheilen isolirter Haare gezüchtet, welche die reichlichsten Keime in der Nähe der Haarbalgmündungen zu enthalten pflegen.

Mikroskopisch ähnelt der γ-Pilz ausserordentlich dem β-Pilz in dem Aussehen und der Verzweigungsart der Fäden, nur dass die letztere oft eine noch reichere, an gewisse Kronleuchter erinnernde ist (Fig. 9, Taf. II. III).

Kolbenförmige Endanschwellungen bildet der γ-Pilz ebenfalls, dieselben scheinen namentlich den jüngeren Colonien (der ersten Woche etwa) zuzukommen und dann abzusterben. Uebrigens ist, ohne ersichtliche Gründe, ihr Vorkommen von sehr wechselnder Häufigkeit. Alter der Colonie und Sauerstoffzutritt begünstigen die Septirung der Fäden, die dadurch Aehnlichkeit mit Hefeketten bekommen können (Fig. 10 u. 11, Taf. II. III). Die Kartoffelcultur besteht vorwiegend aus solchen kurzen Gliedern.

Mit Carmin oder Methylenblau lassen sich die Pilzfäden färben.

Impfversuche wurden mit Culturen des γ-Pilzes auf Kartoffel, Agar und Gelatine gemacht an 6 Mäusen, 2 Hunden und 4 mal am Menschen, doch stets mit negativem Resultat; nur in einem Versuch am Menschen entstanden umschriebene rothe Flecke von 1—2 cm Durchmesser, wie bei beginnendem Herpes tonsurans, dieselben verschwanden aber nach wenigen Tagen von selbst.

Vergleicht man die oben beschriebenen Pilzarten unter einander, so ergiebt sich, dass der α-Pilz am leichtesten und unter den verschiedensten Bedingungen wächst: bei Zimmer- wie bei Körpertemperatur, auf Kartoffel, Gelatine und auf Agar, während der β- und γ-Pilz selbst bei höherer Temperatur auf Serum

Digitized by Google

und auf Agar langsamer, auf Kartoffel in der Wärme und auf Peptongelatine in Zimmertemperatur viel weniger gut gedeihen; dabei steht β gegen γ an Wachsthumsgeschwindigkeit zurück.

Während α auf der Oberfläche des Nährbodens wächst und nur wenig in denselben eindringt, wachsen β und γ erheblich mehr in die Tiefe und ragen auch in älteren Culturen nur wenig über die Oberfläche hervor.

Colonien, welche von vornherein tief unter der Oberfläche gelegen sind, gedeihen bei allen 3 Arten weniger gut, doch bleiben β und γ verhältnissmässig weniger im Wachsthum zurück als der α-Pilz, der demnach das grösste Sauerstoffbedürfniss zu haben scheint.

Allen 3 Pilzarten gemeinsam ist die schwefelgelbe Farbe der Unterfläche des Pilzrasens, die bei α schon ziemlich frühzeitig, bei β und γ namentlich an den älteren, auf etwas trockenerem Boden wachsenden Colonien zu Stande kommt.

Im Vergleich mit den gewöhnlichen Schimmelpilzen wachsen die Favuspilze langsam, werden in ihren Culturen daher von diesen überwuchert; auch erfordern sie zu gutem Gedeihen durchaus eine leicht alkalische Reaction des Nährbodens.

Bezüglich des spontanen Vorkommens der Pilze ist schon oben erwähnt, dass der am leichtesten zu züchtende α-Pilz nur in einem Falle von Favus mit herpetischem Hofe beobachtet wurde.

Der γ-Pilz fand sich in 4 (resp. 5) Fällen von Favus des Kopfes:

1. Louise W., 20 Jahre, aus Crefeld, von dort erst seit einem Jahr verzogen und seit 11 Jahren mit Favus behaftet.

2. Dora Steen, 14 Jahre, aus Kiel, schon vor mehreren Jahren hier an Favus behandelt, jetzt im März 1886 zur Behandlung gekommen.

3. Agnes Steen, 8 Jahre, Schwester von Nr. 2, erst seit diesem Winter an Favus erkrankt.

4. konnte der γ-Pilz aus Favushaaren und Borken gezüchtet werden, welche Prof. F. A. Hoffmann mir aus Dorpat freundlichst zusandte.

Den β-Pilz endlich züchtete ich im Sommer 1885 aus dem Kopffavus zweier Brüder

1. Wilhelm Steen, 16 Jahre, und

2. Friedrich Steen, 13 Jahre (Geschwister der oben genannten Dora und Agnes Steen). Dieselben waren schon mehrere Jahre früher wiederholt hier behandelt und anscheinend geheilt, wahrscheinlich aber, wie sich später herausstellte, von der eigenen, sehr sorglosen

Digitized by Google

Mutter, die selbst einen kleinen Favus hatte, aber verheimlichte, wieder angesteckt worden.

Beide Brüder wurden im October als geheilt aus der Behandlung entlassen; der ältere, nun als Bursche in einem anderen Hause wohnend, blieb gesund, während der jüngere im März 1886 sich mit einem Favus von solcher Massenhaftigkeit wieder einstellte, wie er vorher nie bei ihm dagewesen war; nunmehr wurden aus seinen Borken, ebenso wie aus denen der gleichzeitig kommenden Geschwister Agnes und Dora, der γ-Pilz gezüchtet.

Bei der Aehnlichkeit der Formen des β- und γ-Pilzes, bei dem Vorkommen an Mitgliedern derselben Familie liegt die Vermuthung ja nahe, dass beide identisch seien und β nur eine abgeschwächte Varietät von γ darstelle. Möglich ist dies; doch muss ich hervorheben, dass ich den β-Pilz durch eine Reihe von Generationen etwa 8 Monate lang unverändert züchtete und dann, als ich den γ-Pilz erhielt, eine Zeit lang beide neben einander auf gleichen Nährböden und bei gleicher Temperatur, mit den oben beschriebenen Wachsthumsunterschieden, cultivirte. Freilich entwickelten sich später aus β-Culturen Generationen, die in ihrer Wachsthumsart dem γ-Pilze entsprachen, doch hatte ich, an diese Möglichkeit nicht denkend, die Gläser der ersten Culturreihe des Friedrich Steen nicht anders als die der zweiten, im März 1886 angelegten bezeichnet und kann daher nicht sicher entscheiden, ob die β-Cultur verloren gegangen ist, oder ob die durch mehrere Generationen abgeschwächte Varietät sich später wieder gekräftigt hat und in den γ-Typus zurückgefallen ist.

Dem in den Culturen zwischen β und γ bestehenden Unterschied — mag er nun in der einen oder anderen Weise zu deuten sein — entsprach auch das klinische Verhalten des Kopffavus von Friedrich Steen: im März 1886 war derselbe binnen höchstens 4 Monaten zu einer Ueppigkeit herangewachsen, wie sie bei dem durch Jahre wiederholt beobachteten Knaben nie dagewesen war.

Dass in der That die Favuskrankheit durch die beschriebenen Pilzarten hervorgerufen ist, geht mit genügender Sicherheit aus der Thatsache hervor, dass kleinste Theilchen der Favusborke, resp. einzelne Haarwurzeln massenhaft und ausschliesslich gerade Sporen des einen (für den betreffenden Fall in Betracht kommenden) Pilzes enthielten.

Auch in umgekehrter Richtung, durch erfolgreiche Ueberimpfung der Reincultur konnte der Beweis der pathogenen Natur des α-Pilzes

Digitized by Google

erbracht werden: bei Maus, Hund und Mensch entstanden theils in den Mündungen der Haarbälge, theils zwischen den Schichten der Epidermis Favusschildchen, welche den spontan entstandenen durchaus glichen. Dass dieselben keine Tendenz zur Weiterentwicklung zeigten, sondern sogar spontan abheilten, ist ein Verhalten, das auch den mit „echten" Borken erzielten Impffavis eigen ist.[1])

Nicht so gut gelang die Impfung mit dem β- und γ-Pilz. Nur einmal gedieh ersterer beim Kaninchen; beim Menschen, bei Mäusen wollten beide nicht haften. Dies beweist, glaube ich, nur, dass die Bedingungen für das Gedeihen des β- und γ-Pilzes eben nicht auf der Haut jedes Menschen und jedes der genannten Thiere vorhanden sind; — Weite der Haarbalgmündungen, Lockerheit und Rauhigkeit der oberflächlichen Epidermisschichten, Wasser- und Fettgehalt und andere Einzelheiten in der chemischen Zusammensetzung der Epidermis und der Hautdrüsensecrete mögen hier von Bedeutung sein. Zudem hatte ich — aus leicht begreiflichen Gründen — vermieden, beim Menschen die günstigste Hautstelle für das Gedeihen des Favus, die Kopfhaut, zur Impfung zu wählen. Dass wirklich eine ganz besondere „individuelle Disposition" für die Favuserkrankung erforderlich sei, geht ja schon aus der klinischen Erfahrung der doch recht geringen Ansteckungsfähigkeit hervor. Wie oft bleibt die Krankheit, trotz enger und wenig reinlicher Verhältnisse, auf einen oder einige Hausgenossen beschränkt! In der oben erwähnten Familie, wo Mutter und 3 Kinder Favus hatten, blieb ein 4. Kind, Agnes, Jahre lang von dem Leiden verschont, bis auch bei ihm mit der Zeit (dem Wachsthum?) die Disposition sich entwickelte.

Trotz des negativen Impferfolges wird man den γ-Pilz also wohl als pathogen und wahrscheinlich als den verbreitetsten der Favuspilze ansehen dürfen, da er an so weit auseinandergelegenen Orten, wie Crefeld, Kiel und Dorpat, bei der gleichen Krankheit beobachtet wurde.

Vom allgemein-pathologischen Standpunkte aus erscheint es besonders interessant, dass eine bisher als klinische Einheit aufgefasste Hautkrankheit durch verschiedene parasitische Pilze erzeugt werden kann. Auch für manche der durch Bacterien erzeugten pathologischen Vorgänge, für die Zellgewebseiterung, die Osteomyelitis, die Pneumonie scheinen die Verhältnisse ja ähnlich zu liegen.

Wie weit klinische Unterschiede der durch die 3 Pilze erzeugten

1) Vgl. z. B. Peyritsch, Wiener med. Jahrb. 1881. XVII. Bd. S. 81.

Digitized by Google

Favuserkrankungen bestehen, darüber vermag ich leider nur wenig zu sagen. Der β-Pilz scheint sich nach der bei den Geschwistern Steen gemachten Beobachtung vom γ-Pilz durch das langsamere, minder massenhafte Wachsthum zu unterscheiden. Für den α-Pilz wird, nach dem einen beobachteten Falle, vielleicht das Vorkommen eines herpetischen Hofes sich als charakteristisch ergeben.

Möglicherweise ist die Zahl der favuserzeugenden Pilze mit den 3 beschriebenen Arten noch gar nicht abgeschlossen; für die bei Thieren vorkommenden favusartigen Erkrankungen ist, nach Analogie zooparasitärer Hautkrankheiten, das Vorhandensein anderer pathogener Arten sogar sehr wahrscheinlich. Spontanen Mäusefavus daraufhin zu prüfen, hatte ich keine Gelegenheit.

Der von Schütz genauer untersuchte Pilz des Hühnergrindes [1]) ist nach der von ihm gegebenen Beschreibung von meinen Pilzen jedenfalls verschieden (schon dadurch, dass er einen rothen Farbstoff producirt), scheint aber in einigen Punkten meinem α-Pilze ähnlich zu sein.

Dass meine Pilze mit Oidium lactis nichts zu thun haben, davon habe ich mich durch den Vergleich mit Culturen letzteren Pilzes überzeugt; auf Einzelheiten brauche ich nicht einzugehen, da Grawitz, der einen Zusammenhang des Favuspilzes mit Oidium lactis behauptet hatte [2]), jetzt selbst von dieser Ansicht zurückgekommen ist [3]). Nach den neuerdings von Grawitz gemachten Angaben über die Wachsthumsverhältnisse seines Favuspilzes kann derselbe mit meinem γ-Pilz möglicherweise identisch sein.

Ueber die botanische Stellung der oben beschriebenen Favuspilze ist bei den vorliegenden Thatsachen — nach Ansicht meines botanischen Collegen Herrn Professor Reinke — nichts weiter zu sagen, als dass dieselben vermuthlich den Ascomyceten angehören dürften. Vollkommene Fructification konnte bisher eben nicht erzielt werden; es ist daher auch die Frage nicht zu beantworten, ob die Favuspilze spontan nur als Parasiten oder gelegentlich auch auf anderem Nährboden vorkommen.

---

1) Mittheilungen des Reichsgesundheitsamtes. II. Bd. S. 224.
2) Virchow's Archiv. 70. Bd. S. 546. 1877.
3) Ebendas. 103. Bd. S. 393. 1886.

Digitized by Google

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

α-Pilz: Fig. 1, 5, 6, 8. — β-Pilz: Fig. 7, 10. — γ-Pilz: Fig. 2, 3, 4.

Fig. 1. α-Pilz auf Serum, warm. 16 Tage alt.

Fig. 2. γ-Pilz. Serumcultur, warm. 12 Tage alt.

Fig. 3. Dasselbe von der Seite gesehen, um das Tiefenwachsthum zu zeigen.

Fig. 4. γ-Pilz. Agarcultur, warm. 11 Tage alt.

Fig. 5. α-Pilz. Warmcultur auf schräg erstarrtem Peptonagar, von oben gesehen. 12 Tage alt.

Fig. 6. Dasselbe von unten gesehen.

Fig. 7. β-Pilz. Agarcultur, warm. 25 Tage alt.

Fig. 8. α-Pilz. Deckglascultur auf Peptongelatine, von der Glasseite gesehen. 3 Monate alt.

Fig. 9. α-Pilz auf Kartoffel bei Zimmertemperatur. 3 Monate alt.

Fig. 10. β-Pilz auf Kartoffel, 2 Monate alt (in den ersten Wochen warm). Der weissliche Flaum hat sich erst in den letzten 2 Wochen entwickelt.

Tafel II—III.

(Sämmtliche Figuren sind mittelst Camera lucida gezeichnet.)

Fig. 1—4, α-Pilz.

Fig. 1. Deckglascultur in Brotgelatine im Hohlobjectträger. 18. Tag. — 160 X.

Fig. 2. Deckglascultur in Peptongelatine mit Luftzutritt. 18. Tag. Abschnürung von Mikrogonidien. — 650 X.

Fig. 3. Kleinere Colonien in Brotgelatine im Reagenzglas (von sporenreicher Kartoffelcultur stammend). 16. Tag. — 160 X.

Fig. 4. Makrogonidien und Mikrogonidien von einer 6 Wochen alten, zum Theil verflüssigten Plattencultur auf Peptongelatine. — 290 X.

Fig. 5—8, β-Pilz.

Fig. 5. Haar in Peptongelatine am Deckglas im Hohlobjectträger. 9. Tag. Zahlreiche Pilzfäden daraus hervorwachsend. — 108 X.

Fig. 6. Deckglascultur in Pepton-Agar, mit Luftzutritt; warm a) 3 Tage alt, b) 9 Tage alt. Septirung der Fäden deutlich; bei b Kolbenbildung. — 180 X.

Fig. 7. Haar in Peptongelatine am Deckglas cultivirt. 16. Tag. — 440 X. — Kolben verschiedener Gestalt; in den Fäden Vacuolen und Tropfen sichtbar.

Fig. 8. Aus Kartoffelcultur (5 Wochen alt) in Salzwasser zerzupft. Kurzgliedrige Abschnürung. — 410 X.

Fig. 9—11, γ-Pilz.

Fig. 9. Pepton-Agarcultur im Reagensglas. 7. Tag. — 65 X.

Fig. 10. Agarplattencultur. 15. Tag. (Die ersten Tage warm.) — 310 X. Septirung mit rosenkranzförmiger Abschnürung.

Fig. 11. Agarreagenzglascultur. 33. Tag. (Die ersten 2 Wochen warm.) Ein Stückchen der Cultur auf dem Objectträger zerdrückt; neben den kurzen hefeähnlichen Gliedern auch kurzgliedrige Fäden; die längeren Fäden sind vollkommen abgeblasst. — 460 X.

Digitized by Google

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

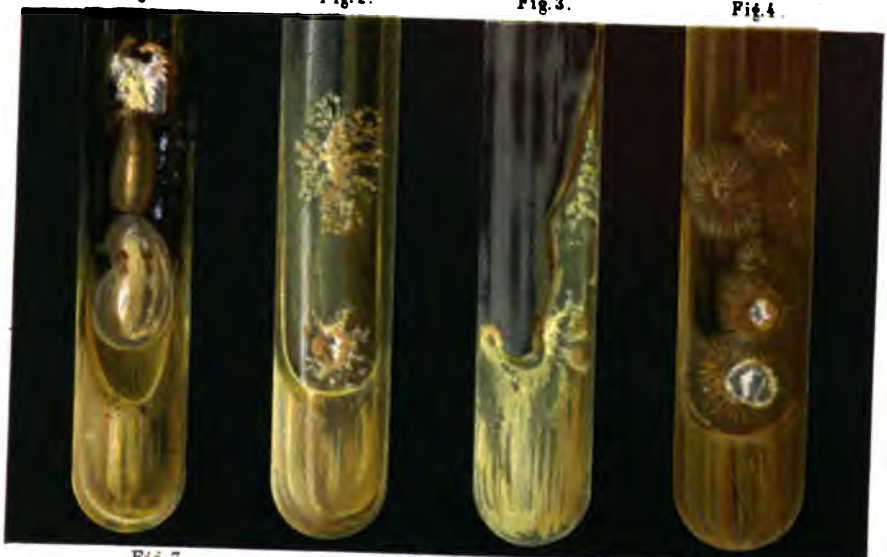


Fig. 7.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 9.

Fig. 10.

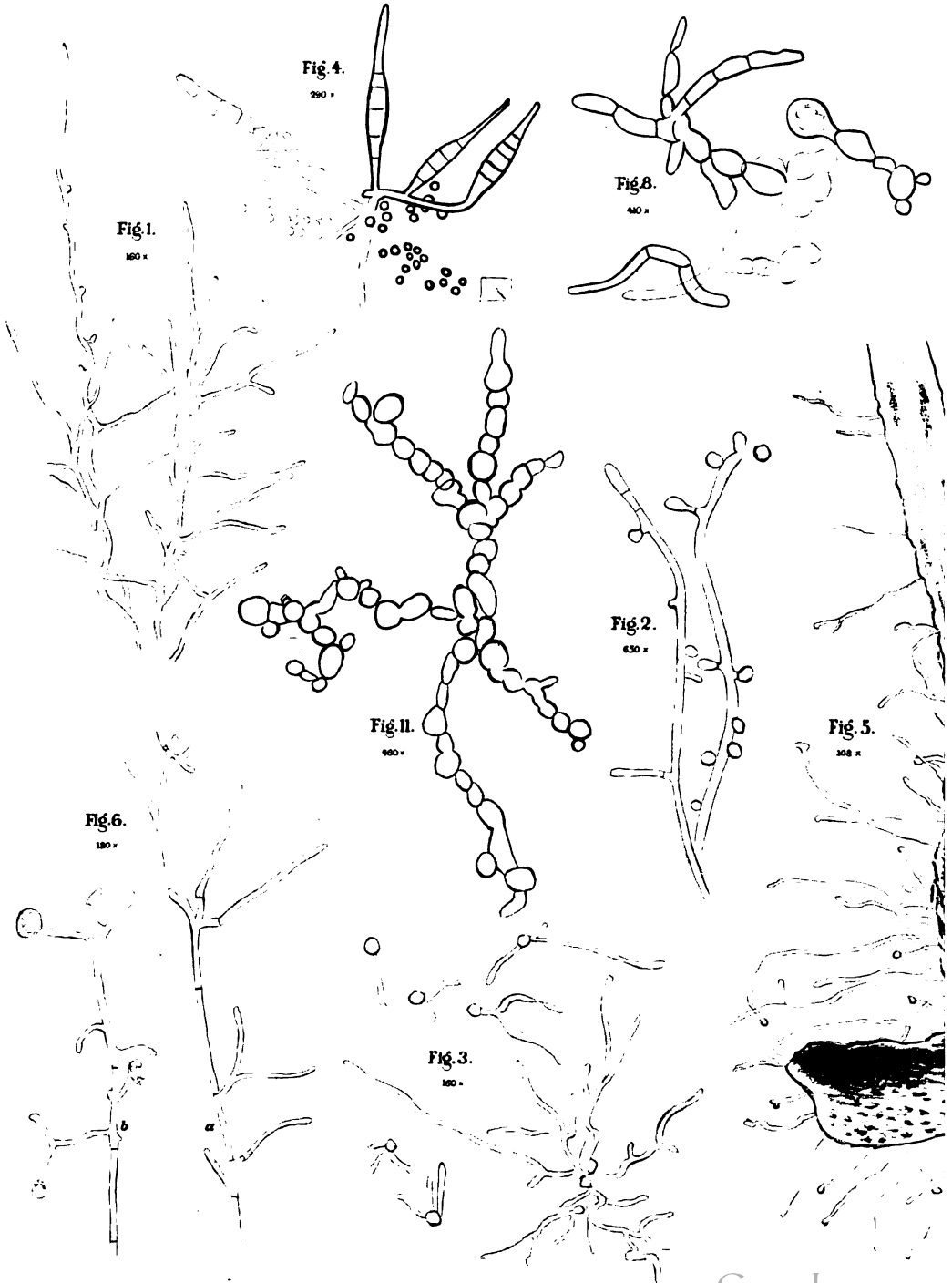
Fig. 8.

Digitized by Google

Digitized by Google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google



Digitized by Google

Verlag von F.C.W.

Digitized by Google

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig

W. Vogel in Leipzig

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google

V.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institute zu Strassburg.

62. Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien.[1])

Von

Prof. **R. Kobert**,

ehemaligem Assistenten des Laboratoriums.

In gleicher Weise, wie Schmiedeberg und Bunge[2]) an der ausgeschnittenen Niere die Hippursäurebildung und W. v. Schroeder[3]) und W. Salomon[4]) an der ausgeschnittenen Leber die Harnstoffbildung studirten, kann man natürlich auch versuchen, an derartigen überlebenden Organen die Wirkung von pharmakologischen Agentien zu prüfen. Diese kann sich äussern in Beeinflussung der Bewegungen und der Volumschwankungen des betreffenden Organes, in Zu- oder Abnahme der Secretion desselben, wenn dasselbe eine Drüse ist, und endlich in Veränderung des Gefässkalibers der Arterien und Venen.

Untersuchungen über Bewegungen ausgeschnittener oder wenigstens nach Möglichkeit isolirter Organe zu physiologischen und pharmakologischen Zwecken wurden z. B. an der Iris von Kalt- und Warmblütern, an der Harnblase und dem Oesophagus des Frosches, an der Flughaut der Fledermaus, an der Ohrmuschel des Kaninchens, am Herzen von Reptilien, Amphibien und Fischen, an Skeletmuskeln von Hunden und am Darm, Magen und Uterus verschiedener warmblütigen Thiere angestellt. Indess hat sich bei kritischer Betrachtung herausgestellt, dass die Deutung der beobachteten Erscheinungen so lange eine willkürliche sein muss, bis die Technik der Lebendigerhaltung, d. h. in den meisten Fällen der Durchströmung isolirter

1) Eine kurze zusammenfassende Mittheilung der Resultate dieser Arbeit findet sich im Tageblatte der Strassburger Naturforscherversammlung. (Strassburg, Trübner. 1885.) S. 425.

2) Dieses Archiv. VI. Bd. 1877. S. 233.

3) Ebenda. XV. Bd. 1882. S. 378.

4) Virchow's Archiv. 97. Bd. 1884. S. 149.

Digitized by Google

Organe mit gleichmässigem Strome adäquaten Blutes genügend studirt worden ist, was bei einzelnen gelegentlichen Versuchen aber ganz unmöglich zu erreichen ist.

Es schien mir daher angezeigt, bei der Mangelhaftigkeit des vorliegenden experimentellen Materiales eine eigene grössere Versuchsreihe über die Wirkung der bekanntesten pharmakologischen Agentien anzustellen, wobei lediglich auf die Aenderungen in der Stromgeschwindigkeit geachtet wurde, nachdem durch eine genügende Anzahl von Vorversuchen gezeigt worden war, dass meine Art der Durchströmung auf mehrere Stunden die Lebensfähigkeit des betreffenden Organes sichert und ein gleichmässiges Strömen des Blutes möglich macht.

Die ersten Durchströmungsversuche an überlebenden Organen warmblütiger Thiere scheint 1867 Alexander Schmidt[1]) unter Ludwig in Leipzig gemacht zu haben. Er durchströmte Hundenieren mit Hundeblut im Wärmekasten bei einigermaassen gleichmässigem Drucke zum Zwecke des Studiums der Kohlensäurebildung. Pharmakologisch interessante Resultate wurden dabei nicht gewonnen, wohl aber bei zwei weiteren in demselben Institute von P. Heger[2]) und namentlich von A. Mosso[3]) gemachten Arbeiten, die bereits einen hohen Grad von Vollkommenheit hatten. Ihre pharmakologischen Resultate beziehen sich auf Nicotin, Atropin, Kohlenoxyd, Chloralhydrat und Cyankalium. Mosso hat später in Italien diese Versuche fortgesetzt und mehrfach variirt, jedoch waren mir seine darauf bezüglichen Publicationen nicht zugängig. 1877 stellte J. Bernstein[4]) den auch für die Pharmakologie wichtigen Satz fest, dass man durch Reizung des Ischiadicus bei Hundeschenkeln, die mit curarisirtem Hundeblute durchströmt werden, meist nicht mehr wie im Leben Gefässverengerung, sondern nur Gefässerweiterung hervorrufen kann. An isolirten Schenkelmuskeln des Hundes hatten Sadler[5]) und Gaskell[6]) bei derselben Art der

1) Die Athmung innerhalb des Blutes. II. Abhandlung. Ber. d. kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig, mathem.-physik. Klasse. Sitzungsbericht vom 9. November 1867. S. 113.

2) Expériences sur la circulation du sang dans les organes isolés. Bruxelles 1873.

3) Von einigen neuen Eigenschaften der Gefässwand. Verhandl. der kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. XXVI. Bd. S. 305. 1874.

4) Pflüger's Archiv. XV. Bd. 1877. S. 575. Vgl. jedoch auch Lépine, Compt. rend. de la soc. de biol. 1876, 4 mars.

5) Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig, mathem.-phys. Klasse. 1869. S. 189. 6) Ibid. 1876. S. 45.

Digitized by Google

Durchströmung überhaupt keine Aenderung der Strombreite wahrnehmen können, so dass Bernstein geneigt ist, die von ihm wahrgenommene Erweiterung auf Rechnung der Hautgefässe zu setzen. Weiter machte 1879 Filehne[1]) interessante Durchströmungsversuche am Kaninchenohre, welche ihn zu dem Schlusse führten, dass die Wirkung des Amylnitrits eine centrale ist. 1880 zeigte Salvioli[2]), dass man an ausgeschnittenen Stücken des Darmes von Hunden und Kaninchen bei der Durchströmung noch sehr deutliche Lebenserscheinungen studiren kann, wie die Resorption von Pepton, die dem Darme eigenthümliche Peristaltik und die Verstärkung des ausfliessenden Blutstromes bei Vergiftung mit Atropin und mit Opiumtinctur, während Nicotin den Blutstrom verminderte. Nach derselben Methode untersuchte später Albertoni[3]) die Wirkung des Cotoïns auf den Darm und fand, dass dieses Mittel die Durchflussmenge steigert. An durchströmten hinteren Extremitäten von Hunden wies 1880 N. Bubnow[4]) nach, dass Infuse von Adonis vernalis die Blutgefässe unabhängig vom Centralnervensystem vorübergehend verengen. 1883 kam Abeles[5]) bei Versuchen an ausgeschnittenen durchströmten Nieren zu dem Resultate, dass Harnstoff den Blutstrom in diesem Organe steigert. Von nicht zu unterschätzender Bedeutung für die Durchströmungsversuche an Organen warmblütiger Thiere ist endlich eine, freilich erst nach Abschluss meiner Versuche erschienene höchst mühsame Arbeit von M. v. Frey und M. Gruber[6]), in welcher die Technik derartiger Durchströmungen ihre höchste Vollkommenheit erreicht, aber zugleich nachgewiesen wird, dass trotzdem das Blut sich während der Durchströmung in seiner Zusammensetzung wesentlich ändert und schliesslich unbrauchbar wird.

Dies sind die wichtigsten Angaben, welche über Versuche an überlebenden Organen von Warmblütern und deren Beeinflussung durch pharmakologische Agentien vorliegen. Die wenigen brauchbaren Versuche, welche mittelst Durchströmung an Kaltblütern, namentlich an Fröschen und Schildkröten angestellt worden

---

1) Du Bois-Reymond's Archiv. 1879. S. 385.

2) Ebenda. 1880. Supplementband. S. 95.

3) Dieses Archiv. XVII. Bd. 1883. S. 291.

4) Ueber die physiol. und therap. Wirkung der Pflanze Adonis vernalis auf den Blutkreislauf. Inaug.-Dissert. Petersburg 1880. 309 S.; von mir kurz referirt in Schmidt's Jahrb. 197. Bd. S. 196; ferner Deutsches Archiv für klin. Medicin. XXXIII. Bd. 1883. S. 262.

5) Wiener akad. Sitzungsber. LXXXVII. Bd. Abth. III. April 1883. S. 187.

6) Du Bois-Reymond's Archiv. 1885. S. 519 u. 533.

Digitized by Google

sind, werden später erwähnt werden. Sie haben nur einen untergeordneten Werth und können höchstens als Parallelversuche neben solchen an Organen warmblütiger Thiere Geltung beanspruchen. Die zwei Haupteinwände, welche gegen dieselben erhoben werden müssen, sind folgende. Erstens ist niemals dabei nur ein Organ durchströmt worden, sondern stets der ganze Körper mit einziger Ausnahme des Herzens, so dass man absolut nicht weiss, welches Organ das von den Beobachtern notirte Ab- oder Zunehmen der Durchflussmenge veranlasst hatte. Zweitens wurde die Durchströmung niemals mit der den betreffenden Thieren entsprechenden Blutart, sondern fast ausnahmslos mit Kochsalzlösung, die oft noch mit fremdartigem Blute versetzt war, vorgenommen, wodurch die Gefässwandungen, um die es sich doch gerade handelt, natürlich sehr schnell pathologisch verändert, ja vollständig lebensunfähig gemacht werden. Klar ausgesprochen haben dies zwar schon 1882 Glax und Klemensiewicz[1]); nichtsdestoweniger werden noch fortwährend derartige Versuche als pharmakologisch beweiskräftig angeführt. Die genannten Autoren zeigten, dass die Frösche dabei ausnahmslos ödematös werden, selbst wenn man durch Eröffnung der Vorhöfe den Abfluss der Durchströmungsflüssigkeit nach Möglichkeit begünstigt und nur sehr niedrige Drucke anwendet. Hand in Hand mit der Bildung des Oedems nimmt selbstverständlich bei gleichbleibendem Einströmungsdruck die Ausflussgeschwindigkeit ab. Zur Beseitigung dieser Uebelstände hat man in zweierlei Weise Abhülfe zu schaffen gesucht. Erstens nämlich hat man nach dem Vorgange von Sydney Ringer[2]) und H. G. Beyer[3]) die Kochsalzlösung ersetzt durch eine Mischung von 100 ccm 0,75 proc. Kochsalzlösung + 5 ccm einer Chlorcalciumlösung von 1 : 390 + 2,5 ccm einer 0,5 proc. Natriumbicarbonatlösung + 0,75 ccm einer 1,0 proc. Chlorkaliumlösung, was als eine entschiedene Verbesserung anerkannt werden muss. Zweitens hat man die Circulation der natürlichen dadurch ähnlich zu machen gesucht, dass man für die Fälle, wo man mit verdünntem Blute durchströmte, nach dem Vorgange von L. T. Stevens und F. S. Lee[4]) ein künstliches

1) Beiträge zur Lehre von der Entzündung. I. Mittheilung. Wiener akad. Sitzungsber. LXXXIV. Bd. Abth. III. S. 216. 1882.

2) Journal of Physiology. Vol. III. 1883. p. 39.

3) The influence of cocaine, atropine and coffeine on the heart and bloodvessels. Americ. Journ. of the med. sciences. No. CLXXIX. July 1885. p. 53.

4) The action of intermittent pressure and of defibrinated blood upon the bloodvessels of the frog and the terrapin. Studies from the Biological Laboratory of the John Hopkins University. Vol. III. 1884. No. 2. p. 101.

Digitized by Google

Herz[1]) einschaltete, wodurch der sonst unvermeidlichen Thrombose durch sich senkende Blutkörperchen und nachträgliche Fibrinbildung sehr entgegengearbeitet wird. Ich habe ganz unabhängig von den genannten Autoren ebenfalls bei meinen Versuchen an Fröschen mich eines intermittirenden Druckes bedient, den ich mir ohne Ventile mit Hülfe des Ewald'schen Respirationsapparates[2]) im Durchströmungsblutreservoir herstellte. Bei mikroskopischer Beobachtung von Mesenterial- oder Schwimmhautabschnitten der unter solchen Bedingungen durchströmten Frösche sah man selbst in den kleinsten Gefässen Pulse, welche den normalen sehr ähnlich waren und das Absetzen der Blutkörperchen ziemlich verhinderten. Derartige, das Herz nachahmende Druckintermissionen sind auch für die Durchströmung von Organen warmblüttiger Thiere von ausserordentlichem Werthe, wie M. Gruber[3]) kürzlich gezeigt hat. Er fand nämlich, dass man bei Durchströmungen ohne künstliches Herz allmählich den Druck steigern muss, wenn der Strom nicht versiegen soll, während bei Einschaltung eines künstlichen Herzens dies nicht so nöthig war.

Die Technik meiner Versuche an Warmblütern anlangend, bemerke ich, dass stets Blut und Organ derselben Thierspecies benutzt wurde. Die in den Kreis der Untersuchung gezogenen Thiere waren Hund, Kaninchen, Schaf, Kalb, Schwein, Pferd; die benutzten Organe waren Niere, Milz, Leber, untere Extremität, ganzes Hintertheil, Fuss, Darm, Uterus. Hunde und Kaninchen (in Dorpat auch Kälber) wurden immer dicht vor Beginn des Versuches getödtet; die übrigen Thierspecies wurden im Schlachthause geschlachtet und die betreffenden Organe sammt dem Blute unmittelbar danach ins pharmakologische Institut gebracht und sofort verwendet. Durch eine besondere Vorkehrung wurde dafür gesorgt, dass sie lebenswarm blieben. Verdünntes[4]) oder fremdartiges Blut wurde nie benutzt, denn ich fand sehr bald, dass dasselbe giftig wirkt. Ich muss dies im Gegensatz zu Salvioli, der fremdes und mit 70 proc. physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Blut verwandte, enschieden be-

1) Dabei wurden die Ventile benutzt, welche R. Ewald und ich (Pflüger's Archiv. XXXI. Bd. 1883. S. 167) zuerst zu wissenschaftlichen Versuchen verwendet haben, und die sich schon damals als sehr praktisch erwiesen, da sie sich beim geringsten Ueberdruck öffnen und doch absolut dicht schliessen.

2) Pflüger's Archiv. XXXI. Bd. 1883. S. 147.

3) l. c. S. 538.

4) Einige wenige Versuche an Kaninchenorganen, welche mir mit verdünntem Blute gelungen sind, habe ich unten in den Tabellen mit aufgeführt. Die grössere Mehrzahl der angestellten Versuche misslang jedoch.

Digitized by Google

tonen. Das Organ befand sich in einem Wärmekasten mit Glasdeckel bei einer constanten Temperatur von 38° C.; das Blut wurde in einem ähnlichen Kasten vorgewärmt. Dabei ist mit peinlichster Sorgfalt eine febrile Steigerung der Bluttemperatur auf über 39,5° C. zu vermeiden, da dieselbe in meinen Versuchen stets sehr störend wirkte. Ob es sich hierbei um die von Roy und Grünhagen[1]) bei höherer Temperatur beobachtete Zusammenziehung der Wandungen der grösseren Arterien handelte, lasse ich dahingestellt.

Die Arterialisirung geschah durch Schütteln mit Luft. Die dabei eintretende Abkühlung war ohne Einfluss, da stets die richtige Temperatur wieder erreicht war, ehe das Blut von Neuem in das Organ einfloss. Das Blutreservoir war ein doppeltes; ein kleines für vergiftetes und ein grösseres, ein Liter fassendes für normales Blut. Beide communicirten oben mit einem luftgefüllten Gasometer, dessen Druck durch eine Mariotte'sche Flasche stets constant erhalten wurde. Dieser Druck entsprach etwa demjenigen, welchen das betreffende Thier im Leben bei manometrischen Versuchen ergeben haben würde. Eine einfache Klemmvorrichtung erlaubte statt des normalen Blutstromes sofort einen vergifteten in das Organ eintreten zu lassen und umgekehrt, ohne dass dabei die Circulation unterbrochen wurde oder der Druck sich änderte. Es wurde Sorge getragen, dass sowohl das während der Vergiftung als das einige Zeit nachher aus der Vene ausfliessende Blut nicht mit dem normalen vermischt wurde.

Die Versuche wurden nur dann als brauchbar betrachtet, wenn nach der durch ein Gift bedingten Aenderung der Ausströmungsgeschwindigkeit beim nachherigen Durchströmen mit wieder normalem Blute die Aenderung wenigstens theilweise zurückging. Um dies zu ermöglichen, dauerte die Vergiftung nur 10 Minuten oder noch kürzere Zeit. Bei den in der Litteratur vorliegenden ähnlichen Versuchen ist meist nicht hinzugesetzt, dass die Strömungsgeschwindigkeit nach Beendigung der Vergiftung wieder normal wurde. Dadurch wird der Werth dieser Versuche sehr geschmälert, wenigstens wo es sich um Gefässverengerung handelt, denn es ist bekannt, dass beim Absterben eines Organes aus den verschiedensten Gründen die Strömungsgeschwindigkeit abnimmt. Während der ersten 2 Stunden blieb bei mir, wenn ich während derselben langsam den Druck um 5—10 mm erhöhte, die Strömungsgeschwindigkeit ziemlich constant, resp. sie wurde selbst nach mehrmaliger Vergiftung doch wieder constant. Bei den Versuchen jedoch, welche 4 und mehr Stunden

1) Vgl. dieses Archiv. XVIII. Bd. 1884. S. 102—103.

Digitized by Google

fortgesetzt werden mussten, musste der Druck allmählich um 15 bis 20 mm erhöht werden, um die anfängliche Stromgeschwindigkeit wieder zu erreichen.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass das Blut beim Ausströmen aus der Vene in ein offenes Gefäss und beim Schütteln mit Luft eine allmähliche Eindickung erfährt, die ich durch successiven Zusatz kleiner Mengen schwach alkalischer physiologischer Kochsalzlösung auszugleichen bemüht war.

Das Proportionsverhältniss des Giftes zum Blut wurde von mir zunächst stets so gewählt, dass es einen Vergleich mit der Vergiftung am ganzen Thiere zuliess. Die Substanzen, welche bei solcher Concentration unwirksam waren, waren es meist auch in 2 bis 5 mal so grossen Dosen, und diese habe ich als ohne Einfluss auf die Strömungsgeschwindigkeit bezeichnet. Ich glaube, dass der Leser gerade dadurch zu meinen Versuchen Vertrauen gewinnen wird, wenn er sieht, dass eine sehr grosse Anzahl von Substanzen untersucht wurde, ohne dass eine Veränderung der Strömung eintrat. Die in der Litteratur vorliegenden, gelegentlich angestellten einzelnen Durchströmungsversuche sind, wie ich nochmals betone, gerade deshalb werthlos, weil man nicht die Ueberzeugung hat, dass die Experimentatoren die schwierige Technik so beherrschten, dass ohne Vergiftung die Strömung unverändert geblieben wäre.

Ein sehr wichtiger Punkt bei solchen Versuchen ist noch der, dass man nicht Extracte, Schmieren, stark saure oder stark alkalische Substanzen dem Blute zusetzt, weil dieselben die Strömung an sich verändern, ohne dass es dabei zu einer Vergiftung zu kommen braucht. Aus diesem Grunde sind zum Beispiel die zahlreichen Versuche, welche mit Ergotin, Digitalisextract, Tincturen und Infusen angestellt wurden, grösstentheils werthlos.

Bekanntlich sterben die Centralorgane des Nervensystems bei derartigen Durchströmungen am ersten ab. Bei mir nun gelang es, wenn Hintertheile mit erhaltener unterer Hälfte des Rückenmarks durchströmt wurden, oft noch nach 2 Stunden, ja bisweilen auch nach 4 Stunden noch vom Rückenmark aus mittelst starker unterbrochener Ströme Tetanus der Muskeln der unteren Extremitäten zu erzielen. Ebenso gelang der Bernstein'sche Versuch — Steigerung der Ausflussmenge bei Reizung des Ischiadicus — mit und ohne Curare in der 2. Stunde meist noch recht gut. Für das Fortleben der zu den meisten Versuchen benutzten Nieren, die man nicht gut elektrisch reizen kann, sprach das Bestehen des Eigenpulses dieser Organe, der in der 2. Stunde oft noch recht schön, niemals aber in

Digitized by Google

der dritten mehr wahrgenommen wurde. Bei anderen Organen ist derselbe weniger deutlich oder fehlt ganz. Ich benutzte, um mich von der Lebensfähigkeit derartiger Organe zu überzeugen, als Reagens Chloralhydrat in so starker Verdünnung, dass es eben bei frischen Organen noch strombeschleunigend wirkt. Trat diese Reaction bei 2—3 minutlicher Durchströmung nicht ein, so wurde das Organ als abgestorben bei Seite gelegt.

Nach Beendigung des Versuches pflegte ich oft ein Stückchen des Organes mikroskopisch zu untersuchen. Bei 2 stündlicher Dauer und nicht zu intensiver Vergiftung war die mikroskopische Structur, abgesehen von kleinen Hämorrhagien und etwas Oedem, meist noch recht gut erhalten.

Was die Verschiedenheit des Verhaltens der einzelnen Organe gegen ein und dasselbe Gift anlangt, so lässt sich kurz sagen, dass ausser der Niere, der Leber und vielleicht der Milz alle Organe qualitativ ganz gleich und quantitativ ziemlich gleich reagirten, was mir dafür zu sprechen scheint, dass die wahrgenommenen Giftwirkungen lediglich von den Gefässwandungen sich herschreiben und nicht etwa von den specifischen Geweben der einzelnen Organe. Auch die Ausnahmestellung der Leber erklärt sich so sehr gut, denn dieses Organ hat bekanntlich Gefässe eigener Art, indem in den Wandungen der Pfortader die Musculatur überaus spärlich entwickelt ist. Demgemäss bekam ich bei der (sehr schwierigen) Durchströmung von der Leberarterie aus wohl deutliche Ausschläge, während sie beim Durchströmen von der Pfortader aus für die meisten Gifte nicht oder kaum wahrnehmbar waren. Bei der Niere machen nur einige exquisit harnfähige Stoffe vielleicht eine Ausnahme, indem sie auf dieses Organ etwas intensiver wirken als auf andere. Ich werde über diese Verschiedenheit in einer späteren Publication genauere Mittheilung machen. Dasselbe gilt von den specifischen Milzgiften.

Was nun die Deutung der durch die pharmakologischen Agentien hervorgebrachten Schwankungen der Ausflussgeschwindigkeit anlangt, so können diese zu Stande kommen

1. mechanisch, wenn die Consistenz des Blutes vermehrt, resp. vermindert wird, oder wenn der Druck, unter welchem das Blut einströmt, schwankt, oder endlich, wenn Luftblasen oder Gerinnsel sich in den Kanälen oder den Blutgefässen befinden. Dass es mir gelungen ist, die Consistenz mit Hülfe des bereits erwähnten allmählichen Zusatzes von Kochsalzlösung ziemlich constant zu erhalten, sehe ich daraus, dass Blutkörperchenzählungen, Hämoglobinbestimmungen und Trockensubstanzbestimmungen des Blutes zu Anfang und

Digitized by Google

zu Ende einiger Versuche vorgenommen ziemlich übereinstimmende Resultate gaben. — Was das Schwanken des Druckes anlangt, so war durch eine genügend grosse Mariotte'sche Flasche ein Schwanken desselben so gut wie ausgeschlossen. Wurde eines der beiden Blutgefässe zum Zweck des Füllens geöffnet und mithin der Druck in demselben erniedrigt, so strömte stets während dieser Zeit das Blut aus dem anderen mit unverändertem Drucke in das Organ ein. Ein Verabsäumen dieser Regel führte sehr starke Schwankungen in der Stromgeschwindigkeit herbei. — Was die Behinderung des Stromes durch Gerinnsel und Luftblasen anlangt, so mussten deswegen nicht wenig Versuche als unbrauchbar weggeworfen werden. Eine sehr wichtige Maassnahme dabei ist, dass man das Blut nach den ersten Malen des Durchfliessens wieder sorgfältig colirt, da immer Nachgerinnungen stattfinden;

2. thermisch, indem empfindliche Organe, wie der Uterus, schon auf Schwankungen der Bluttemperatur um wenige Zehntelgrade mit Veränderung ihres Gefässkalibers reagiren. In solchen Fällen thut ein guter Thermostat vortreffliche Dienste; jedoch bin ich, nachdem ich erst meine Apparate genügend ausprobirt hatte, auch ohne diesen meistens ausgekommen;

3. chemisch, indem bei solchen Versuchen verschiedene Factoren den Chemismus des Blutes leicht ändern. So ist es namentlich unendlich schwer, das zuströmende Blut immer gleich arteriell zu halten. Ich gestehe ganz offen, dass mir dies nur innerhalb gewisser Grenzen möglich war. Wenn man nämlich das Blut auch noch so gut arterialisirt in beide Blutreservoire einfüllt, so ändert sich durch die fortwährende Sauerstoffzehrung im Blute dies Verhältniss in dem grösseren Blutreservoire stets, ehe dasselbe ganz leer geflossen ist. Dass Schwankungen im Sauerstoff- und Kohlensäuregehalte des Blutes den Blutstrom aber beeinflussen, haben schon Mosso und Ludwig gezeigt, und ich habe es selbst oft bestätigen können. Ein weiterer Factor, welcher die chemische Zusammensetzung des Blutes allmählich ändert, ist die Bildung von Säuren, wie Milchsäure[1]) und Carbaminsäure. Ich habe deshalb von Zeit zu Zeit etwas Alkali und zwar meist in Gestalt der Bunge'schen[2]) alkalischen Kochsalzlösung zugesetzt, wodurch die störenden Wirkungen der Säuren auf die Stromgeschwindigkeit einigermaassen ausgeglichen werden. Endlich kommt es auch, namentlich bei zu hoher

1) Vgl. die darauf bezüglichen Angaben von M. v. Frey, l. c. S. 562.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. VIII. Bd. S. 48. 1884.

Digitized by Google

Temperatur und beim Eintrocknen des Blutes an den Gefässwandungen leicht zu Methämoglobinbildung, die bei der Nierendurchströmung bisweilen störend zu wirken schien;

4. neuromusculär, durch specifische Beeinflussung der Gefässmusculatur und der dieser an- und eingelagerten gangliösen Nervenapparate. Da über diese letzteren nicht alle Forscher gleicher Ansicht sind, für die Deutung meiner sämmtlichen Versuche diese Apparate aber von einschneidenster Wichtigkeit sind, so muss ich kurz dasjenige anführen, was sich darüber vom anatomischen und physiologischen Standpunkte aus einigermaassen sicher behaupten lässt.

So sagt J. Ranke[1]): „Mit Ausnahme der Capillaren sind in der Wand aller Gefässe Nerven nachgewiesen, die sich unter der Adventitia in ein oft sehr feines Netz auflösen. Auch Ganglienzellen kommen in den gröberen Nervennetzen vor.

Nach W. Wundt[2]) enthalten die Arterien und Venen gleich dem Herzen theils in ihren eigenen Wandungen Ganglien, die als Centren der Innervation functioniren, theils empfangen sie von aussen Nerven, deren Erregung auf den Zustand des Gefässrohres von Einfluss ist. Dieser inneren und äusseren Innervation sind vorzugsweise die kleinen Arterien unterworfen.

Nach Aubert[3]) weichen die Angaben der Beobachter über das mikroskopische Verhalten der Gefässnerven sehr von einander ab. Ganglien seien nur von Beale[4]) und Lehmann[5]) gesehen worden, und zwar von Letzterem ausschliesslich in der Hohlvene des Frosches. Nervenplexus dagegen hat in der Muscularis einer kleinen Arterie mit Kernen und Endknötchen Arnold[6]) abgebildet; mehrere Plexus in der Arterienwand beschrieb Henocque[7]), nämlich einen Grundplexus nach aussen von der Tunica externa, einen intermediären Plexus in der Tunica externa, dessen Zweige von dem Grundplexus stammen, mit Kernen an den Theilungsstellen, Knötchen und gangliösen Anschwellungen; endlich einen intramusculären Plexus, dessen

1) Lehrbuch der Physiologie. S. 408.

2) Lehrbuch der Physiologie. S. 350.

3) Hermann's Handbuch der Physiologie. I. Bd. S. 403; vergl. auch IV. Bd. S. 422.

4) Philos. Transact. 1864. S. 562.

5) Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. XIV. Bd. S. 346. 1864.

6) Stricker's Gewebelehre. I. Bd. S. 346. 1864.

7) Arch. de physiol. norm. et pathol. Vol. III. p. 401. 1870; ferner Thèse de doctorat. Paris 1870.

Digitized by Google

sehr dünne Fasern von dem intermediären Plexus ausgehen und in den Muskeln endigen.

Gonjaew[1]) dagegen, dem sich bald auch Gscheidlen[2]) anschloss, fand in den Arterien nur ein in der Adventitia gelegenes und ein mit diesem zusammenhängendes, in der Muscularis gelegenes Netz; Ganglienzellen konnte Gscheidlen ausser an Ganglienzellen erinnernde Bildungen in der Bauchvene des Frosches nicht finden. Die Endnetze der vasomotorischen Nerven in den Capillaren hat Gonjaew beschrieben, und Ch. Legros[3]) hat seine Angaben bestätigt.

Rouget, Goltz und die meisten neueren Physiologen erklären die Erweiterung der Gefässe, wo sie vom Blutdruck unabhängig ist, durch die Anwesenheit eines in ihnen befindlichen Mechanismus, welcher mit dem Hemmungsapparate im Herzen verwandt sei, d. h. in den Gefässwänden sollen besondere periphere gangliöse Apparate vorhanden sein, welche die Gefässe fortwährend in einem gewissen Grade von Spannung erhalten. Die mit diesen Ganglien zusammenhängenden Nervenbahnen erhöhen bald deren Thätigkeit und contrahiren dann die Gefässe, bald vermindern oder hemmen sie sie, wobei die Gefässe sich erweitern sollen. Nach B. v. Anrep und N. Cybulski[4]) stimmt diese letztere Hypothese entschieden mit allen von der Anatomie und von der Physiologie beigebrachten Thatsachen überein.

Aus den angeführten Citaten ersehen wir, dass zwar die Anatomen sich über die Existenz dieser peripheren Gefässganglien noch nicht ganz klar sind, dass aber die Physiologie die Existenz derselben fordert. Goltz, mit dem ich als sein Assistent oft über dieses Thema gesprochen habe, hat seine Ansicht gegen früher insofern modificirt, als er nicht mehr darauf besteht, dass anatomisch sichtbare Ganglien gefunden werden müssen; er behauptet nur, dass in den Wandungen irgend etwas enthalten ist, dem die Fähigkeit zukommt, selbstthätig regulatorisch das Gefässlumen bald zu verengern und bald zu erweitern. Dies ist der Standpunkt, welchen auch ich selbst einnehme. Ob an diesem Regulationsmechanismus ausser der Muscularis auch die Tunica elastica und die Adventitia mit Antheil nehmen, kann uns hier zunächst gleichgültig sein.

---

1) Archiv f. mikrosk. Anatomie. XI. Bd. S. 479. 1875.

2) Ibid. XIV. Bd. S. 327. 1877.

3) Des nerfs vasomoteurs. Thèse de Concours. Paris 1873. p. 21.

4) Zur Physiologie der gefässerweiternden und gefässverengernden Nerven. Petersburger med. Wochenschr. 1884. Nr. 20. S. 215.

Digitized by Google

Man hat sich häufig darum gestritten, welche Abschnitte des Gefässsystems von der Gefässverengerung und -Erweiterung betroffen werden. So redet Eckhard z. B. von einer activen Erweiterung der Capillaren. Mehrere Experimentatoren, welche über Digitalis und über Mutterkorn Versuche angestellt haben, reden von einer Verengerung der Capillaren bis zum Verschwinden. Ich habe an den Capillaren niemals deutliche Veränderungen der Weite wahrnehmen können. Dass die Arterien sich verengern und erweitern können, darüber sind alle Beobachter einig; weiter auch noch darüber, dass die Schwankungen des Kalibers bei den kleinen Arterien besonders deutlich sind. Verengerungen der Venen haben nur wenige Beobachter wahrgenommen; ich selbst glaube diese Erscheinung bei einigen unten noch zu nennenden Stoffen entschieden immer gesehen zu haben und bin geneigt, dieselbe als active Veränderung zu deuten.

Da ich einmal vom Kaliber der Gefässe spreche, möchte ich gleich noch eine Erscheinung erwähnen, welche bei jedem Versuche wahrnehmbar war. Sobald die Cantilen eingebunden worden waren und die Einströmung begann, füllten sich zunächst alle Gefässe strotzend an und das Organ sah ausserordentlich blutreich aus, und es floss auch aus der Vene ein reichlicher Strom aus, der höchstens von Zeit zu Zeit für einen Augenblick durch ein grösseres Gerinnsel unterbrochen wurde, welches mit herausgetrieben werden musste. In diesem Stadium lebt aber das Organ noch nicht völlig. Sobald es sich auf Körpertemperatur erwärmt hat und alle Theile desselben von Blut durchtränkt sind, tritt mit einem Male eine starke Contraction aller Gefässe ein, das Aussehen wird ein blasses und der Venenstrom nimmt bedeutend ab. Dieses Stadium der activen Contraction muss erst vorübergelassen werden, ehe an ein regelmässiges Fliessen und ein Anfangen der Messungen gedacht werden kann.

Was die in der Zeiteinheit (Minute) ausströmende Blutmenge anlangt, so schwankte dieselbe ausserordentlich je nach der Art und der Grösse der Organs. Bei isolirten Stückchen eines Kaninchenuterus war sie natürlich sehr klein, oft noch nicht einen Cubikcentimeter betragend, beim Hintertheile eines Hundes oder den Nieren eines Pferdes oft noch beträchtlicher als 100 ccm. Eben dieser grossen Verschiedenheit wegen hat es keinen Werth, bei den Protokollen die absoluten Zahlen, welche von Minute zu Minute notirt wurden, anzuführen; sie würden den Vergleich der einzelnen Versuche nur erschweren. Ich habe daher nur angegeben, um wie viel Procent sich die Ausflussmenge änderte, als die Höhe der Wirkung der einzelnen Stoffe erreicht war. Wie ein Blick auf die

Digitized by Google

Tabellen lehrt, war diese Aenderung bei manchen Stoffen sehr gering, bei manchen aber auch ganz enorm. In einer weiteren Colonne ist dann angegeben, wie viele Milligramme des pharmakologischen Agens im Ganzen durchgeflossen sind. Die Concentration desselben im Blute, auf ein Liter berechnet, ergiebt eine weitere Colonne. Dann ist noch angeführt, wie viele Minuten die Vergiftung gedauert hat. Alle übrigen Angaben der Tabellen sind selbstverständlich.

Siehe die Tabellen Nr. I—III S. 90 u. f.

Gewiss werden viele Leser dieser Arbeit bei Durchsicht der Tabellen mir den Vorwurf machen, warum ich über viele Substanzen nur einen oder 2 Versuche angestellt habe, welche die Frage der Einwirkung dieses Stoffes auf die Gefässe keineswegs endgültig entscheiden. Ich muss aber darauf erwidern, dass derartige Versuche doch enorm kostspielig, mühsam und zeitraubend sind, so dass die Ausführung der vorliegenden bereits 3½ Jahre in Anspruch genommen hat. Von den Schwierigkeiten derselben sei hier nur noch hervorgehoben, dass zur Durchströmung eines Hundeschenkels immer 2 Hunde nöthig sind, von denen der eine sogar ziemlich gross sein muss. Bei Kaninchenversuchen braucht man mindestens 3 Thiere zu einer Durchströmung. Von den gekauften Organen waren viele angeschnitten und mussten deshalb weggeworfen werden, andere waren nicht mehr frisch genug und ergaben daher keinen gleichmässigen Strom; noch andere waren ungenügend entblutet und lieferten daher gar keinen Strom. Wie viele Versuche ich ausserdem noch wegen entstehender Blutungen, wegen Blutmangel, wegen baldiger Verstopfung, schlechter Regelung der Temperatur oder Lufteintritt habe wegwerfen müssen, habe ich nicht zusammengezählt, ihre Zahl ist aber sehr gross.

Es ist bekannt, dass auf jede durch irgend ein Agens bewirkte Veränderung des Gefässkalibers später eine, wenn auch nur wenig ausgesprochene compensatorische im umgekehrten Sinne folgt. Ich habe auf das Studium derselben nicht so viel Zeit verwandt, dass ich in die Tabellen hätte dafür eine besondere Rubrik aufnehmen können. Jedenfalls wurde ich durch diese compensatorische Schwankung nicht verhindert, an demselben Organe während etwa 2 Stunden oft 4 Substanzen zu prüfen. Dass das vergiftete Blut jedesmal weggeworfen wurde, ist selbstverständlich. Bei den starkwirkenden Substanzen wurde auch das nach Schluss der Vergiftung ausströmende Blut noch für lange Zeit weggeworfen, weil sich herausstellte, dass es immer noch Gift enthielt.

Digitized by Google

Tabelle I. Stoffe ohne deutliche Einwirkung auf die Blutgefässe.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Nr. des Versuches	Thierart	Organ	Pharmakologisches Agens	Pro mille-Gehalt des Blutes an IV	Dauer der Einwirkung in Min.	Erzielte Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in Proc.	Durchgeströmte absolute Menge von IV in mg.	Besondere Bemerkungen
1	Hund	Hintere Extremität	Chlornatrium	0,5	5	— 3	75	
2	Kalb	Hintere Extremität	Chlornatrium	1,5	10	0	1200	
3	Hund	Hintertheil	Harnstoff	1,5	9	+ 6	316	
4	Hund	Hintertheil	Glykogen	0,1	5	+ 1	9	
5	Hund	Hintertheil	Glykogen	0,2	10	— 2	42	
6	Hund	Hintertheil	Traubenzucker	0,6	5	— 3	55	
7	Hund	Hintertheil	Traubenzucker	0,6	15	— 2	120	
8	Hund	Hintertheil	Kreatin	0,1	4	+ 10	9	
9	Hund	Hintertheil	Kreatin	0,1	10	+ 6	20	
10	Hund	Hintere Extremität	Natrium sulfuricum	1,0	13	— 1	87	
11	Hund	Hintere Extremität	Natrium sulfuricum	1,2	10	— 2	110	
12	Kalb	Fuss	Ferrocyankalium	1,0	12	+ 5	89	
13	Hund	Hintere Extremität	Natrium citricum	1,2	6	0	85	Die Mengenangabe des Salzes bezieht sich auf die darin enthaltene freie Säure
14	Schaf	Ein Horn des Uterus	Natrium phosphoricum	2,0	20	0	29	
15	Kalb	Fuss	Kalium chloricum	1,0	23	+ 4	63	In den ersten Minuten vorübergehende Verlangsamung des Stromes
16	Schwein	Niere	Natrium jodicum	1,0	6	— 1	53	
17	Schwein	Niere	Natrium bromicum	1,0	9	0	45	Anfangs Beschleunigung, aber schnell vorübergehend
18	Schwein	Niere	Natrium bromatum	1,0	10	0	62	
19	Schwein	Niere	Natrium bromatum	2,0	8	0	144	In den ersten Minuten schnell vorübergehende Beschleunigung des Stromes
20	Schwein	Niere	Natrium bromatum	3,0	9	+ 2	160	
21	Schwein	Niere	Natrium fluoratum	1,0	7	0	48	Ganz kurzdauernde anfängliche Beschleunigung
22	Hund	Hintere Extremität	Antipyrin	1,0	15	0	68	
23	Schwein	Niere	Antipyrin	0,4	5	+ 3	38	
24	Schwein	Niere	Antipyrin	1,0	4	+ 4	90	
25	Schwein	Niere	Antipyrin	2,0	8	— 4	105	
26	Hund	Milz	Hydrochinon	0,4	5	0	20	
27	Hund	Hintere Extremität	Hydrochinon	0,2	10	0	11	
28	Schwein	Niere	Resorcin	0,5	6	+ 28	20	
29	Hund	Milz	Resorcin	0,1	10	0	40	
30	Kalb	Fuss	Alkohol	2,0	13	0	98	
31	Kalb	Fuss	Alkohol	2,0	11	— 5	72	
32	Kalb	Fuss	Alkohol	1,0	10	0	60	

Digitized by Google

33	Kalb	Fuss	Alkohol	1,0	15	+ 8	40	
34	Schwein	Niere	Chloroform	2,0	12	0	85	
35	Schwein	Niere	Chloroform	3,0	15	+ 3	42	
36	Hund	Niere	Coffeïn	0,15	5	+ 6	15	
37	Schwein	Niere	Coffeïn	1,00	6	+ 16	100	
38	Schwein	Niere	Coffeïn	1,20	6	+ 120	110	
39	Schwein	Niere	Cocaïn	0,20	6	0	6	Später folgt eine mässige Verlangsamung des Stromes
40	Schwein	Niere	Cocaïn	0,12	5	0	10	
41	Hund	Dünndarm	Apomorphin	0,05	5	− 3	3,5	Die sehr lebhaften peristaltischen Bewegungen des Darmes werden von dem Gifte nicht verändert
42	Hund	Niere	Apomorphin	0,10	5	0	9	Die Bewegung des im Beginn der Gravidität befindlichen Organs, welche sehr lebhaft ist, dauert an, nur werden die Wellen etwas flacher
43	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Apomorphin	0,20	14	0	2	
44	Schaf	Ein Horn des Uterus	Emetin	0,40	6	0	2,5	
45	Schwein	Niere	Ergotininum citricum	0,02	16	0	2	
46	Hund	Hintertheil	Natrium arsenicosum	0,13	10	0	13	
47	Schwein	Niere	Natrium arsenicosum	0,40	7	0	32	
48	Hund	Hintertheil	Strychninum nitricum	0,02	9	0	1,2	
49	Schwein	Niere	Strychninum nitricum	0,10	6	+ 8	6	
50	Schwein	Niere	Nicotinum hydrochloricum	0,10	8	0	9	
51	Hund	Hintertheil	Nicotinum hydrochloricum	0,20	3	− 20	14	
52	Schaf	Ein Horn des Uterus	Nicotinum hydrochloricum	0,80	16	0	2,5	

Tabelle II. Stoffe, welche die Gefässe erweitern.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Nr. des Versuches	Thierart	Organ	Pharmakologisches Agens	Promille-Gehalt des Blutes an IV.	Dauer der Einwirkung in Min.	Erhöhte Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in Proc.	Durchgeströmte absolute Menge von IV in mg.	Besondere Bemerkungen
53	Hund	Hintere Extremität	Curarinum sulfuricum	0,05	5	+ 10	2,5	
54	Hund	Hintere Extremität	Curarinum sulfuricum	0,10	3	+ 170	6	
55	Schaf	Ein Horn des Uterus	Curarinum sulfuricum	0,20	10	+ 400	4	
56	Schwein	Niere	Methylcoffeïnhydroxyd	0,50	8	+ 100	50	Alle Werthangaben der Base sind auf Pt berechnet. Gemeint ist das Platindiammoniumchlorid
57	Hund	Niere	Hofmeister'sche Platinbase	0,01	13	+ 29	0,6	
58	Hund	Hintere Extremität	Hofmeister'sche Platinbase	0,01	7	+ 33	0,7	
59	Hund	Hintere Extremität	Hofmeister'sche Platinbase	0,05	2	+ 58	2	
60	Hund	Hintere Extremität	Hofmeister'sche Platinbase	0,10	2	+ 88	6	

Digitized by Google

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Nr. des Versuches	Thierart	Organ	Pharmakologisches Agens	Pro mille-Gehalt des Blutes an IV	Dauer der Einwirkung in Min.	Erzielte Verlangsamung der Ausflussgeschwindigkeit in Proc.	Durchgeströmte absolute Menge von IV in mg.	Besondere Bemerkungen
61	Hund	Hintere Extremität	Hofmeister'sche Platinbase	0,025	6	+ 80	3	Nachwirkung 12 Minuten
62	Hund	Hintere Extremität	Natriumplatinchlorid	0,15	3	+ 42	9	
63	Hund	Hintere Extremität	Bismuthum natro-citricum	0,18	3	+ 10	8	
64	Hund	Niere	Stibium natro-tartaricum	0,20	10	+ 100	3	
65	Schwein	Niere	Weinsaures Eisenoxydnatrium	0,30	11	0	13	
66	Kalb	Fuss	Weinsaures Eisenoxydnatrium	0,10	12	0	10	Die Mengenangaben sind berechnet auf Fe_2O_3
67	Schwein	Niere	Weinsaures Eisenoxydnatrium	0,40	8	+ 30	14	
68	Schwein	Niere	Weinsaures Eisenoxydnatrium	0,44	8	+ 133	41	
69	Hund	Niere	Manganum natro-citricum	0,035	5	+ 65	2,5	Die Angaben sind berechnet auf MnO
70	Schwein	Niere	Manganum natro-citricum	0,06	7	+ 100	4,5	
71	Schwein	Niere	Manganum natro-citricum	0,30	3	+ 274	21	
72	Schwein	Niere	Lithium carbonicum	0,33	5	+ 19	10	
73	Schwein	Niere	Lithium carbonicum	0,33	6	+ 200	30	Die Wirkung lässt aber schon in der 4. Minute der Durchströmung bedeutend nach
74	Kalb	Fuss	Natrium carbonicum	3,60	24	+ 14	110	
75	Hund	Hintertheil	Natrium carbonicum	0,90	3	+ 70	90	
76	Schwein	Niere	Lithium sulfuricum	2,50	8	+ 98	170	
77	Schwein	Niere	Lithium bromatum	1,00	4	+ 24	80	
78	Schwein	Niere	Lithium bromatum	1,66	8	+ 78	150	
79	Schwein	Niere	Lithium bromatum	1,50	6	+ 101	140	Die Wirkung lässt aber schon in der 4. Minute der Durchströmung wieder nach
80	Schwein	Niere	Lithium bromatum	3,00	4	+ 260	180	
81	Schwein	Niere	Lithium jodatum	1,00	7	0	70	
82	Schwein	Niere	Lithium jodatum	2,00	2	+ 80	80	
83	Schwein	Niere	Lithium jodatum	3,00	9	+ 100	240	
84	Kalb	Fuss	Ferridcyankalium	1,00	3	+ 117	33	
85	Hund	Niere	Ferridcyankalium	0,10	12	+ 66	25	
86	Kalb	Fuss	Ferridcyankalium	0,50	5	+ 32	20	
87	Kalb	Fuss	Ferridcyankalium	0,50	7	+ 97	24	
88	Kalb	Fuss	Ferridcyankalium	1,00	11	+ 202	39	
89	Schwein	Niere	Kairin	0,20	3	+ 33	14	Nachwirkung 7 Min. Das Blut verfärbt sich
90	Schwein	Niere	Kairin	0,20	2	+ 105	12	Nachwirkung 7 Min. chocoladenfarbig
91	Hund	Hintertheil	Kalium nitrosum	0,05	5	+ 18	3	
92	Hund	Hintertheil	Kalium nitrosum	0,50	2	+ 530	32	Nachwirkung 23 Minuten

Digitized by Google

93	Hund	Niere	Amylnitrit	2,00	13	+550	120	Nachwirkung 29 Minuten
94	Hund	Niere	Amylnitrit	5,00	3	+900	340	Nachwirkung 22 Minuten
95	Hund	Niere	Isopropylnitrit	2,00	10	+510	100	Nachwirkung 20 Minuten
96	Schwein	Niere	Kohlenoxyd	wenig	10	0		
97	Schwein	Niere	Kohlenoxyd	viel	10	+180		
98	Schaf	Ein Horn des Uterus	Natrium ergotinicum	0,30	12	+40	7	Die Angaben sind auf freie Säure berechnet
99	Schaf	Ein Horn des Uterus	Natrium ergotinicum	0,80	15	+200	19	
100	Schaf	Ein Horn des Uterus	Natrium ergotinicum	1,32	16	+400	24	
101	Schwein	Niere	Paraldehyd	1,00	35	+105	100	Nachwirkung 20 Minuten
102	Schwein	Niere	Paraldehyd	2,00	7	+220	170	Nachwirkung 20 Minuten
103	Hund	Niere	Paraldehyd	1,00	14	+400	43	Nachwirkung 26 Minuten
104	Hund	Niere	Paraldehyd	2,00	5	+1500	160	Nachwirkung 40 Minuten
105	Hund	Niere	Acetal	1,00	16	+100	48	
106	Schwein	Niere	Acetal	1,00	24	+400	72	Nachwirkung 10 Minuten
107	Schwein	Niere	Urethan	2,00	5	+140	120	
108	Schwein	Niere	Urethan	10,00	3	+200	710	
109	Schwein	Niere	Urethan	4,00	3	+490	360	
110	Kalb	Fuss	Oleum terebinthinae	4,00	15	+233	240	Nachwirkung 10 Minuten
111	Kalb	Fuss	Oleum anisi	4,00	6	+600	125	
112	Kalb	Fuss	Oleum menthae piperitae	0,80	10	+500	20	
113	Kalb	Fuss	Oleum menthae piperitae	4,00	4	+1900	260	
114	Kalb	Fuss	Oleum sinapis aethereum	0,33	10	+200	7	
115	Hund	Niere	Oleum sinapis aethereum	0,66	10	+500	45	Die hervorgebrachte Strombeschleunigung erreichte ihre Höhe erst in der 32. Min. (also 22 Min. nach Schluss der Senföldurchströmung) und fiel dann langsam wieder ab
116	Hund	Niere	Oleum sinapis aethereum	2,00	4	+620	93	Nachwirkung 40 Minuten
117	Schwein	Niere	Chininum hydrochloricum	0,10	10	+50	4	Nachwirkung 7 Minuten
118	Hund	Niere	Chininum hydrochloricum	0,05	20	+160	5	
119	Schaf	Ein Horn des Uterus	Chininum hydrochloricum	1,00	2	+250	8	Nachwirkung 10 Minuten
120	Schwein	Niere	Chininum hydrochloricum	0,05	7	+500	4	
121	Schaf	Ein Horn des Uterus	Chininum hydrochloricum	1,00	7	+3500	15	Dauer der Nachwirkung nicht notirt
122	Hund	Hintere Extremität	Cinchoninum sulfuricum	0,10	5	+100	1	
123	Schwein	Niere	Cinchoninum sulfuricum	0,30	2	+175	4	Nachwirkung 3 Minuten
124	Hund	Hintere Extremität	Cinchoninum sulfuricum	0,30	2	+200	5	Nachwirkung 4 Minuten
125	Hund	Leber	Cinchoninum sulfuricum	0,30	3	+200	5	Nachwirkung 5 Min. — Durchströmung von der Aorta aus
126	Schwein	Niere	Chinolinum hydrochloricum	0,50	3	+140	26	
127	Schwein	Niere	Chinolinum hydrochloricum	0,05	5	+12	5	
128	Schwein	Niere	Chinolinum hydrochloricum	0,05	10	+50	4	
129	Schwein	Niere	Chinolinum hydrochloricum	0,33	1	+64	12	
130	Hund	Leber	Chinolinum hydrochloricum	0,50	3	+250	10	Durchströmung von der Arterie aus

UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY
Digitized by Google

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Nr. des Versuches	Thierart	Organ	Pharmakologisches Agens	Pro mille-Gehalt des Blutes an IV	Dauer der Einwirkung in Min.	Erzielte Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in Proc.	Durchgeströmte absolute Menge von IV in mg.	Besondere Bemerkungen
131	Hund	Milz	Leucolinum hydrochloricum	0,10	8	+90	3	
132	Hund	Leber	Leucolinum hydrochloricum	0,50	2	+100	6	
133	Schwein	Niere	Leucolinum hydrochloricum	0,50	3	+166	9	
134	Hund	Milz	Leucolinum hydrochloricum	0,40	1	+160	2,5	Nachwirkung 3 Minuten
135	Hund	Milz	Leucolinum hydrochloricum	0,40	2	+500	9	Nachwirkung 4 Minuten
136	Schwein	Niere	Leucolinum hydrochloricum	3,00	1	+700	125	Nachwirkung 10 Minuten
137	Schwein	Niere	Natrium salicylicum	0,20	6	+96	12	Nachwirkung 4 Minuten
138	Kaninchen	Ohrmuschel	Chloralum hydratum	1,00	22	+50	40	Nachwirkung 5 Minuten
139	Schaf	Ein Horn des Uterus	Chloralum hydratum	4,00	7	+104	20	
140	Schaf	Ein Horn des Uterus	Chloralum hydratum	10,00	5	+208	150	Nachwirkung immer vorhanden, aber nur wenige Minuten dauernd
141	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Chloralum hydratum	10,00	5	+230	150	
142	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Chloralum hydratum	6,00	12	+400	90	
143	Schwein	Niere	Chloralum hydratum	1,30	18	+400	60	Nachwirkung 4 Minuten
144	Schwein	Niere	Chloralum hydratum	1,30	30	+650	70	Nachwirkung 5 Minuten
145	Hund	Niere	Chloralum hydratum	1,00	9	+600	50	Nachwirkung 6 Minuten
146	Kaninchen	Hintere Extremität	Chloralum hydratum	5,00	8	+500	450	Nachwirkung 5 Minuten
147	Hund	Hintere Extremität	Chloralum hydratum	10,00	4	+1100	480	Nachwirkung 6 Minuten
148	Kaninchen	Hintere Extremität	Chloralum hydratum	1,00	2	+800	50	Die Ausflussmenge nimmt in den ersten Minuten nach Beendigung der Chloraldurchströmung noch zu
149	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Chloralum hydratum	2,00	9	+1900	30	
150	Schaf	Ein Horn des Uterus	Extractum opii depuratum	4,00	6	+2400	100	Lange Nachwirkung
151	Schwein	Niere	Morphinum hydrochloricum	0,45	7	+60	24	
152	Hund	Hintertheil	Morphinum hydrochloricum	0,40	2	+54	50	
153	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Atropinum sulfuricum	0,20	14	+40	3	
154	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Atropinum sulfuricum	0,20	10	+40	2	
155	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Atropinum sulfuricum	0,20	10	+20	1,6	
156	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Atropinum sulfuricum	0,20	14	+50	5	
157	Hund	Niere	Atropinum sulfuricum	0,05	6	+55	4	
158	Hund	Dünndarm	Atropinum sulfuricum	0,05	3	+80	3	
159	Schwein	Niere	Atropinum sulfuricum	0,05	7	+220	5	
160	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Atropinum sulfuricum	0,20	13	+260	5	
161	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Atropinum sulfuricum	0,20	7	+400	3	
162	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Atropinum sulfuricum	0,20	8	+400	3	

Digitized by Google

163	Schwein	Niere	Fliegenschwammatropin	0,02	4	+75	1,8	Nachwirkung 4 Minuten
164	Kalb	Fuss	Freie Salzsäure	0,08	10	+20	5	Berechnet auf ClH
165	Kalb	Fuss	Freie Salzsäure	0,16	10	+50	8	
166	Hund	Hintertheil	Freie Salzsäure	0,04	5	+28	4	
167	Hund	Hintere Extremität	Freie Salzsäure	0,08	3	+20	6	
168	Hund	Hintere Extremität	Freie Salzsäure	0,08	9	+113	8	
169	Schwein	Niere	Freie Salzsäure	0,35	10	+166	50	Wirkung lässt aber schon in der 6. Minute der Durchströmung nach

Tabelle III. Stoffe, welche die Gefässe verengern.

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Nr. des Versuches	Thierart	Organ	Pharmakologisches Agens	Pro mille-Gehalt des Blutes an IV	Dauer der Einwirkung in Min.	Erzielte Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in Proc.	Durchgeströmte absolute Menge von IV in mg.	Besondere Bemerkungen
170	Schwein	Niere	Freie Schwefelsäure	0,29	3	—18	20	Berechnet auf H_2SO_4
171	Schwein	Niere	Freie Schwefelsäure	0,29	4	—39	21	
172	Schwein	Niere	Freie Schwefelsäure	0,58	6	—83	50	
173	Schwein	Niere	Freie Oxalsäure	1,26	4	— 67	75	Nachwirkung 3 Min.
174	Schwein	Niere	Freie Oxalsäure	0,63	3	—74	15	Nachwirkung 33 Min. } Diese beiden Versuche sind an Nieren von verschiedenen Thieren angestellt
175	Hund	Hintere Extremität	Neutrales Natriumoxalat	0,10	6	—34	5	Berechnet auf freie Oxalsäure
176	Hund	Hintere Extremität	Neutrales Natriumoxalat	0,20	6	—58	10	Nachwirkung 20 Minuten
177	Hund	Hintere Extremität	Pilocarpinum hydrochloricum	0,20	7	—34	14	
178	Hund	Niere	Pilocarpinum hydrochloricum	0,40	10	—50	16	
179	Hund	Hintertheil	Muscarinum sulfuricum	0,10	15	—20	6	Vorübergehend war jedoch in den ersten Minuten Beschleunigung des Stromes vorhanden
180	Hund	Hintertheil	Muscarinum sulfuricum	0,10	7	—10	7	
181	Schaf	Ein Horn des Uterus	Muscarinum sulfuricum	0,05	10	—30	3	
182	Schaf	Ein Horn des Uterus	Muscarinum sulfuricum	0,05	9	—45	4	
183	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Muscarinum sulfuricum	0,05	14	— 29	5	Wellenbewegung des Uterus vom Muscarin in keiner Weise beeinflusst
184	Kaninchen	Ein Horn des Uterus	Muscarinum sulfuricum	0,05	26	—30	5	
185	Schaf	Ein Horn des Uterus	Muscarinum sulfuricum	0,05	11	—30	4	
186	Schwein	Niere	Hydrargyrum formamidatum	0,20	18	—63	6	Nachwirkung 7 Minuten
187	Hund	Niere	Cuprum oxydatum natro-tartaricum	0,30	7	—88	6	Nachwirkung 13 Minuten
188	Hund	Niere	Cuprum oxydatum natro-tartaricum	0,02	5	—27	1,8	Nachwirkung 14 Minuten
189	Schwein	Niere	Cuprum oxydatum natro-tartaricum	0,15	5	—75	3	Nachwirkung 9 Minuten

Digitized by Google

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Nr. des Versuches	Thierart	Organ	Pharmakologisches Agens	Pro mille-Gehalt des Blutes an IV	Dauer der Einwirkung in Min.	Erzielte Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in Proc.	Durchgeströmte absolute Menge von IV in mg.	Besondere Bemerkungen
190	Hund	Hintertheil	Baryum chloratum	1,00	7	—73	40	Nachwirkung 32 Minuten
191	Hund	Hintertheil	Baryum chloratum	0,50	6	—82	13	Nachwirkung 49 Minuten
192	Schwein	Niere	Baryum chloratum	0,90	3	—86	25	Nachwirkung 34 Minuten
193	Schwein	Niere	Baryum chloratum	0,10	5	—84	3	Nachwirkung 33 Minuten
194	Hund	Hintertheil	Baryum chloratum	0,10	4	—59	8,5	Nachwirkung 26 Minuten
195	Schwein	Niere	Baryum chloratum	0,05	9	—67	5	Nachwirkung 28 Minuten
196	Hund	Hintertheil	Physostigminum salicylicum	0,10	5	—53	9,8	Nachwirkung 3 Minuten
197	Hund	Dünndarm	Physostigminum salicylicum	0,05	4	—50	3,5	Nachwirkung 40 Min. Die vor der Vergiftung bestehenden normalen peristaltischen Bewegungen gehen während der Physostigmindurchströmung in Tetanus über
198	Hund	Niere	Physostigminum salicylicum	0,08	4	—84	7,6	Nachwirkung 55 Minuten
199	Hund	Hintertheil	Veratrinum hydrochloricum	0,10	3	—93	2,5	Nachwirkung 9 Minuten
200	Hund	Leber	Veratrinum hydrochloricum	0,05	1	—64	0,2	Nachwirkung 15 Minuten } Durchströmung von der Arterie aus
201	Hund	Leber	Veratrinum hydrochloricum	0,05	2	—28	0,5	Nachwirkung 13 Minuten } Durchströmung von der Arterie aus
202	Hund	Leber	Veratrinum hydrochloricum	0,025	5	—90	1,2	Nachwirkung 13 Minuten } Durchströmung von der Arterie aus
203	Hund	Hintertheil	Veratrinum hydrochloricum	0,100	3	—93	2,5	Nachwirkung 9 Minuten
204	Schwein	Niere	Antiarin	0,003	1	—42	0,2	Nachwirkung 17 Min., wobei 1218 ccm durchfliessen
205	Schwein	Niere	Antiarin	0,005	4	—63	0,2	Nachwirkung 25 Minuten
206	Schwein	Niere	Antiarin	0,003	2	—89	0,3	Nachwirkung 47 Minuten
207	Schwein	Niere	Sabadillin	0,033	6	—17	2,5	Nachwirkung 4 Minuten
208	Schwein	Niere	Oleandrin	0,013	5	—38	1,3	Nachwirkung 25 Minuten
209	Schwein	Niere	Apocynin	0,013	4	0	1,5	
210	Schwein	Niere	Apocynin	0,040	4	—50	0,9	Nachwirkung 19 Minuten
211	Schwein	Niere	Scillain	0,020	6	—44	1,7	Nachwirkung 14 Minuten
212	Schwein	Niere	Scillain	0,020	1	—40	0,2	Nachwirkung 10 Minuten

Digitized by Google

213	Schwein	Niere	Scillain	0,005	3	—50	0,2	Nachwirkung 11 Minuten
214	Schwein	Niere	Convallamarin	0,020	1	—32	0,8	Nachwirkung 10 Minuten
215	Schwein	Niere	Convallamarin	0,010	2	—50	0,4	Nachwirkung 17 Minuten
216	Schwein	Niere	Convallamarin	0,013	2	—57	1,1	Nachwirkung 11 Minuten
217	Schwein	Niere	Erythrophleïn	0,050	1	—61	0,4	Nachwirkung 22 Minuten
218	Schwein	Niere	Erythrophleïn	0,033	3	—67	6,0	Nachwirkung 35 Minuten
219	Schwein	Niere	Erythrophleïn	0,025	3	—80	0,9	Nachwirkung 38 Minuten
220	Schwein	Niere	Digitalin Schmiedeberg	0,002	4	—17	0,1	Nachwirkung 3 Minuten
221	Hund	Leber	Digitalin Schmiedeberg	0,010	5	—25	0,3	Nachwirkung 5 Minuten. Durchströmung von der Arterie aus
222	Schwein	Niere	Digitalin Schmiedeberg	0,005	5	—64	0,5	Nachwirkung 38 Minuten
223	Schwein	Niere	Digitalin Schmiedeberg	0,006	3	—69	0,3	Nachwirkung 4 Minuten
224	Hund	Niere	Helleborein	0,005	3	—11	0,4	
225	Hund	Hintere Extremität	Helleborein	0,005	16	—24	0,9	Nachwirkung 8 Minuten
226	Hund	Niere	Helleborein	0,010	6	—28	0,9	Nachwirkung 18 Minuten
227	Hund	Niere	Helleborein	0,005	4	—28	0,4	Nachwirkung 10 Minuten
228	Schaf	Uterus	Helleborein	0,100	24	—30	4,0	
229	Kaninchen	Hintere Extremität	Helleborein	0,050	5	—30	0,8	
230	Kaninchen	Hintere Extremität	Helleborein	0,005	2	—30	0,2	Nachwirkung 18 Minuten
231	Hund	Hintertheil	Helleborein	0,010	4	—36	0,9	Nachwirkung 21 Minuten
232	Hund	Hintere Extremität	Helleborein	0,004	11	—42	0,3	Nachwirkung 28 Minuten
233	Hund	Niere	Helleborein	0,030	4	—48	2,5	Nachwirkung 10 Minuten
234	Kaninchen	Hintere Extremität	Helleborein	0,005	12	—52	0,8	Nachwirkung 37 Minuten
235	Hund	Niere	Helleborein	0,010	3	—54	0,9	Nachwirkung 40 Minuten
236	Schwein	Niere	Helleborein	0,010	6	—56	1,6	Nachwirkung 48 Minuten
237	Kalb	Fuss	Helleborein	0,010	7	—60	0,3	Nachwirkung 42 Minuten
238	Hund	Hintere Extremität	Helleborein	0,010	8	—66	0,9	Nachwirkung 38 Minuten
239	Kaninchen	Hintere Extremität	Helleborein	0,050	15	—82	0,9	Nachwirkung 27 Minuten
240	Schaf	Uterus	Helleborein	0,100	29	—87	2,2	Dauer der Nachwirkung nicht notirt
241	Hund	Hintere Extremität	Helleborein	0,050	7	—98	7,5	Nachwirkung 83 Minuten
242	Schwein	Niere	Helleborein	0,023	6	—100	2,2	Der Strom versiegt für 3 Minuten so gut wie ganz. Nachwirkung 65 Minuten

Digitized by Google

Doch gehen wir nun zur Deutung und näheren Besprechung der gewonnenen Resultate über.

Kochsalz in geringer Menge dem Blute zugesetzt, änderte bei der Durchströmung der Schenkelmusculatur nichts, wohl aber, wenn ich das Blut mit physiologischer Kochsalzlösung zu gleichen Theilen versetzte, wodurch der Strom ausnahmslos sehr schnell zum Abnehmen, ja unter Umständen sogar zum völligen Aufhören gebracht wurde. Wendet man dann bedeutend höheren Druck an, so kann sich eine regelmässige Strömung wieder herstellen, und in der That habe ich einige Versuche, namentlich an Kaninchen, auf diese Weise angestellt und schliesslich brauchbare Resultate bekommen, aber der grössere Theil derselben misslang doch gänzlich. Die Schuld daran darf man aber nicht dem Kochsalz zuschreiben; die Stockung kommt vielmehr lediglich durch die Blutverdünnung, also durch das zugesetzte Wasser zu Stande, was ich dadurch bewiesen habe, dass ich denselben Effect auch herbeiführen konnte, wenn ich das Blut mit gleichen Theilen dünner Lösungen von Substanzen versetzte, welche an sich den Blutstrom verstärken.[1]) Das Kochsalz an sich ist also für musculöse Organe ein indifferentes Mittel. Dies gilt jedoch nicht für die Durchströmung der Niere, wo das Kochsalz infolge seiner Eigenschaft als harnfähiges Salz den Strom zu verstärken schien. Ebenso verhält sich der Harnstoff, der bei Schenkeldurchströmungen ziemlich indifferent war, während er den Strom des Blutes in der Niere, wie schon Abeles[2]) gefunden hat, bedeutend vermehrt. Ich werde über diese sowie über einige andere harnfähige Stoffe in einer späteren Arbeit berichten. Vermuthlich gehört auch das Coffeïn hierher, welches nach W. v. Schroeder's[3]) schöner Entdeckung als ein Diureticum ganz eigener Art betrachtet werden muss. Ebenfalls indifferent verhielten sich Glykogen, Traubenzucker, Kreatin, neutrales phosphorsaures Natron, chlorsaures Kali, jodsaures Natron, bromsaures Natron, Bromnatrium und Fluornatrium.

Die Fiebermittel verhielten sich durchaus ungleichartig, indem Chinin, Cinchonin, Chinolin, Leukolin, Natriumsalicylat und Senföl den Strom entschieden stark beschleunigten. Resorcin schien nur bei grossen Dosen etwas zu beschleunigen, und Hydro-

1) Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine Wirkung des aus den zerstörten weissen Blutkörperchen freiwerdenden Blutfermentes.

2) Wiener akad. Sitzungsber. LXXXVII. Bd. Abth. III. April 1883.

3) Centralblatt für die med. Wissenschaften. 1886. Nr. 26.

Digitized by Google

chinon und Antipyrin waren ganz indifferent. Carbolsäure[1]) schien sogar die Strombreite herabzusetzen.

Bekanntlich finden sich viele Angaben, namentlich von Maragliano[2]), dass Antipyrin die Gefässe selbst nicht fiebernder Personen erweitere. Ich konnte weder bei Blutdruckversuchen noch bei Durchströmungsversuchen nach mässigen Antipyrindosen jemals eine Erweiterung der Blutgefässe wahrnehmen und muss daher diese Erklärung der Fieberherabsetzung durch Antipyrin für unbewiesen halten, wenigstens soweit sie sich auf Versuche an nicht fiebernden Organismen stützt. Das Kairin[3]) verhielt sich, wie schon gesagt, durchaus anders. Ausserdem verursachte dasselbe, wie zuerst E. Girat 1883 und Morochowez[4]) 1884 angegeben hat, starke Methämoglobinbildung. Die übrigen Methämoglobinbildner, wie rothes Blutlaugensalz, Kali nitrosum, Amylnitrit und Isopropylnitrit, bewirkten gleichfalls wie Kairin, Beschleunigung des Stromes. Auch andere das Hämoglobin verändernde Substanzen verbreitern den Blutstrom, wie Kohlenoxyd in grösseren Dosen, wie der von Smirnoff[5]) untersuchte Schwefelwasserstoff und die schon von Mosso untersuchte Blausäure. Dass das Kohlenoxyd (nach vorhergehender Verengerung) die Gefässe dauernd und hochgradig erweitert, ist schon von Mosso und Traube[6]) ausgesprochen, aber nur auf centrale Vorgänge bezogen worden, und Klebs[7]) erklärte geradezu die Gefässerweiterung für die Hauptwirkung des Kohlenoxyds und empfahl dagegen das Mutterkorn. Von derselben Anschauung ging offenbar auch A. Mayer[8]) aus, der bei Hemicranie mit Kohlenoxyd ähnliche Wirkungen erzielte wie mit Amylnitrit.

Vielleicht ist auch die strombeschleunigende Wirkung der freien Salzsäure darauf zu beziehen, dass sie das Hämoglobin zersetzt; wenigstens verfärbte sich das Blut nach ihrem Zusatze sofort.

Dass Alkohol und Chloroform die Strömungsgeschwindig-

---

1) In die Tabellen nicht mit aufgenommen.

2) Italia medica, giugno 1884; Bullet. delle scienze med. giugno. 1884. p. 329; Arch. clin. ital. 1884. No. 26. Vgl. meinen Jahresbericht der Pharmakotherapie pro 1884. S. 313.

3) Erweiterung der Hautgefässe durch Kairin haben G. B. Queirolo und E. Maragliano nachgewiesen; vgl. meinen Jahresbericht. S. 326.

4) Siehe meinen Jahresbericht. S. 327.

5) Jeshenedelnaja klinitscheskaja Gaseta 1884. No. 28.

6) Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie. Berlin 1871. I. Bd. S. 329; vgl. auch Pokrowski, Du Bois-Reymond's Arch. 1866. S. 59.

7) Virchow's Archiv. 32. Bd. S. 497. 1865.

8) Wiener med. Presse. 1865. Nr. 46.

Digitized by Google

keit isolirter Organe so gut wie nicht beeinflussen, ist ein sehr bemerkenswerthes Resultat. Die Druckherabsetzung tritt ja auch beim Blutdruckversuch nur nach grossen Dosen auf und hat dann offenbar ihren Grund in Lähmung des vasomotorischen Centrums. Von den übrigen narkotischen Substanzen ist am indifferentesten das Urethan, was nach Schmiedeberg's[1]) Auseinandersetzungen nicht Wunder nehmen kann. Ich habe dasselbe leider nur an Nieren geprüft, wo die harnfähige Wirkung des Mittels vielleicht störend gewirkt hat; an musculösen Organen würde die stromverbreiternde Wirkung wohl noch unbedeutender ausgefallen sein, Paraldehyd, Acetal, Chloralhydrat, Morphin und Opiumextract wirkten dagegen entschieden strombeschleunigend. Bekanntlich wendet man seit v. Mering[2]) das Chloralhydrat bei der pharmakologischen Analyse gewöhnlich an, um das vasomotorische Centrum auszuschalten. Dies ist also nicht ganz richtig, indem man damit nach erzielter Lähmung des Centrums auch periphere vasomotorische Paralyse bei Steigerung der Gabe hervorrufen kann. Ganz dasselbe gilt nach meinen Untersuchungen auch für das bereits erwähnte Amylnitrit, dem Bernheim[3]) und Filehne[4]) eine mehr centrale, Brunton[5]), Wood[6]), Richardson[7]), Pick[8]) und Andere eine mehr periphere Wirkung zuschreiben.

Auf fehlerhafte Pulsuntersuchungen gestützt, nehmen Leyden und Eichhorst[9]) an, dass das Pilocarpin wie das Amylnitrit die Spannung der Gefässwände herabsetze. Bei meinen Durchströmungsversuchen wirkten beide gerade umgekehrt, und auch bei Blutdruckversuchen habe ich keine Aehnlichkeit zwischen beiden finden können.

Ueber das Cocaïn findet sich jetzt fast in allen nicht pharmakologischen Büchern die Angabe, dass es die Gefässe verengere[10]) und den Blutdruck dadurch steigere. Ich fand es bei meinen Ver-

---

1) Dieses Archiv. XX. Bd. Separatabdruck. 1885.

2) Ebendas. III. Bd. S. 185. 1875.

3) Pflüger's Archiv. VIII. Bd. S. 253. 1874.

4) Ebendas. IX. Bd. S. 470. 1875 und Du Bois-Reymond's Arch. S. 386. 1879.

5) Berichte der kgl. sächs. Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig 1869. S. 285.

6) Americ. Journal of med. Sciences 1871. p. 39 und 359.

7) Medic. Times and Gaz. 1870. II. p. 469.

8) Ueber das Amylnitrit und seine therapeutische Anwendung. II. Auflage. Berlin 1877.

9) Lehrbuch der physikalischen Untersuchungsmethoden, Abschnitt Puls.

10) Vgl. Adolph Witzel, Ueber Cocaïnanästhesie u. s. w. S. 3. Hagen 1866, H. Risel & Comp.

Digitized by Google

suchen ohne Einwirkung auf die Gefässe. Das Apomorphin, welches nach O. Bergmeister und E. Ludwig[1]) auf die Cornea wie Cocaïn wirkt und nach der landläufigen Ansicht also ebenfalls die Gefässe verengern müsste, erwies sich in meinen Versuchen wie das Cocaïn gegen die peripheren Gefässe indifferent. Dasselbe gilt vom Emetin.

Dass das Ergotinin sich als unwirksam erwies, kann nicht auffallen, da dasselbe nach meinen[2]) Untersuchungen überhaupt wirkungslos ist. Die Ergotinsäure dagegen lähmt nicht nur das vasomotorische Centrum, sondern auch die peripheren Vasomotoren.

Arsenik, Strychnin und Nicotin erwiesen sich wie das Ergotinin als völlig wirkungslos.

Vom Curare wird häufig angegeben, dass es ohne Einwirkung auf die Gefässe sei, und dass, wo man eine blutdruckerniedrigende Wirkung wahrnehme, diese auf Verunreinigungen zu beziehen sei. Ich kann dies nicht zugeben, denn ich fand, dass das von Gehe bezogene Curarin, welches eine sehr reine und starke Curarewirkung besitzt, die Gefässe isolirter Organe schon in mässiger Dose deutlich erweitert. Die Hofmeister'sche Platinbase[3]) und das Coffeïnmethylhydroxyd[4]) wirkten ähnlich. Die Hofmeister'sche Base hat ja fast alle Wirkungen des Curarins und vom Coffeïnmethylhydroxyd[5]) gilt wie von allen Methylhydroxyden, dass sie in mancher Beziehung curareähnlich wirken.

Die löslichen Doppelsalze der Metalle wirkten durchaus nicht alle gleichartig. Eisen war in kleinen Dosen indifferent, in grossen beschleunigte es den Strom. Platin, Wismuth, Antimon und Mangan wirkten schon in kleineren Dosen deutlich beschleunigend, während Quecksilber und Kupfer die umgekehrte Wirkung zeigten. Jedenfalls müssen diese Versuche an verschiedenen Organen und nicht wie bei mir fast ausschliesslich an der Niere angestellt werden, da die specifische Einwirkung der Metalle auf die Niere dabei wohl mit in Frage kommen könnte.

Dasselbe gilt für Jodlithium, Bromlithium und kohlensaures Lithium, die ich gleichfalls nur an der Niere zu prüfen

---

1) Centralblatt für die gesammte Therapie. 1885. Heft 5. Separatabdruck.

2) Dieses Archiv. XVIII. Bd. S. 317. 1884; ferner gynäkologisches Centralblatt 1886. Nr. 20.

3) Dieses Archiv. XVI. Bd. S. 424. 1883.

4) Vgl. meinen Jahresbericht der Pharmakotherapie. S. 155.

5) Dass diese Substanz im Uebrigen ziemlich ungiftig ist, habe ich beiläufig constatirt und in meinem Jahresbericht S. 155 besprochen.

Digitized by Google

Gelegenheit hatte, wo sie strombeschleunigend wirken, während ich über ihre Wirkung auf andere Organe nichts aussagen kann.

Vom kohlensauren Natron ist zu sagen, dass es durch Erhöhung der Alkalescenz des Blutes die Strombahn verbreitert, während einfache Herabsetzung der Alkalescenz, z. B. durch Schwefelsäure, dieselbe verschmälert. Ueber die Wirkung der Salzsäure habe ich schon oben gesprochen. Bei der Wirkung der Oxalsäure und ihres Natronsalzes ist vielleicht die Bildung von Embolis an der Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit Schuld.

Die ätherischen Oele, von denen Terpentinöl, Pfeffermünzöl, Anisöl und Senföl untersucht wurden, wirken strombeschleunigend.

Das Atropin und die Atropinsubstanz aus den Fliegenschwämmen bewirken eine Steigerung der Ausflussgeschwindigkeit, während Pilocarpin und Muscarin in umgekehrter Weise, aber nicht sehr intensiv wirken.

Chlorbaryum, Physostigmin, Veratrin, Antiarin, Sabadillin, Oleandrin, Apocynin, Scillaïn, Convallamarin, Erythrophleïn, Schmiedeberg'sches Digitalin und Helleboreïn wirkten sehr intensiv und sehr nachhaltig verengend auf die Gefässe der verschiedensten Organe, so dass man sich der Vorstellung nicht entwehren kann, dass diese Wirkung bei der Anwendung dieser Stoffe am Menschen mit in Betracht kommt. Und in der That bin ich lange genug praktischer Arzt gewesen, um zu wissen, dass nach Anwendung von Digitalispräparaten eine hochgradige Zusammenziehung der Gefässe eintritt. Ich glaube, dass diese sogar die Venen mit betrifft. In therapeutischen Büchern herrscht darüber eine auffallende Unklarheit. So sagt z. B. Cloëtta noch in der neuen Auflage seines Lehrbuches der Arzneimittellehre (S. 217), zum therapeutischen Effect der Digitalis gehöre Erweiterung der Nierenarterie.

In der pharmakologischen Literatur ist die Ansicht, dass an der blutdrucksteigernden Wirkung der Digitalis eine Contraction der Gefässe mit betheiligt sei, schon frühzeitig ausgesprochen worden, nämlich 1839 von J. Blake[1]), 1867 von Béranger Férand[2]), von Oulmont[3]) und von Legroux[4]), 1868 von Lauder Brunton[5]),

1) Edinburgh med. and. surg. Journal. Vol. LI. 1839. No. 139. p. 330; Journal of Physiology. IV. 1883. p. 365.

2) Bullet. de Thérap. LXXIII. 1867. p. 145 und 202.

3) Ibid. LXXII. Avril 1867. p. 355.

4) Gaz. hebdom. [II S.] IV. 1867. No. 8, 9, 11.

5) On the Digitalis etc. London 1868; ferner Centralbl. f. die med. Wissenschaften. 1868. S. 688.

Digitized by Google

1869 von Briesemann[1]), 1870 von Fothergill[2]), 1871 von Gourvat[3]), 1872 von Ackermann[4]) und 1873 von Brunton und A. B. Meyer[5]); die von diesen Autoren beigebrachten Beweise waren aber so wenig schlagend, dass Böhm[6]) und Görz[7]) dieselben 1873 mit Recht als vollkommen ungenügend und vor der Kritik nicht standhaltend bezeichnen konnten, eine Ansicht, der sich auch 1876 Hermann Köhler[8]) mit Recht noch anschloss. In sehr exacter Weise zeigte dann 1880 Williams[9]), dass die Einwirkung der Substanzen der Digitalingruppe aufs Herz eine so intensive ist, dass durch dieselbe schon allein eine ausserordentliche Blutdrucksteigerung hervorgebracht werden kann.

Einigermaassen brauchbare Versuche an Kaltblüttern über die Beeinflussung der Gefässe (ohne Herz) durch Substanzen der Digitalisgruppe stammen eigentlich erst von Henry H. Donaldson und Lewis T. Stevens[10]) in Baltimore und von Sydney Ringer und Harrington Sainsbury[11]) in London, indem diese Autoren sich nicht mehr auf das unzuverlässige Mikroskopiren der Gefässe verliessen, sondern Durchströmungen an der Schildkröte vornahmen.

Einwurfsfreie Durchströmungen von Organen warmblütiger Thiere unter der Einwirkung von Substanzen der Digitalingruppe scheinen bisher nicht gemacht zu sein, denn die von S. Talma und A. J. von der Weyde[12]) gemachten besitzen die genügende Beweiskraft nicht. Dasselbe gilt nach des verstorbenen Bubnow mir gemachten genauen mündlichen Angaben von den auf Digitaliswirkung

---

1) Mikroskopische Untersuchungen über die Wirkung des Digitalin, Veratrin und Ergotin auf die Circulation. Inaug.-Diss. Rostock 1869.

2) British med. Journal. 1871. 1, 8, 15, 29 july, 5 aug.

3) Gaz. méd. de Paris [III S.] T. XXVI. No. 39. p. 438 und No. 47. p. 534.

4) Tageblatt der 44. Versammlung der Naturforscher und Aerzte zu Rostock. 1871. — Deutsches Archiv f. klin. Medicin. XI. Bd. 1872. — Volkmann's Sammlung klin. Vorträge Nr. 48.

5) Journal of Anat. and Physiol. [II S.] No. XI. 1872, nov. p. 135.

6) Dorpater med. Zeitschr. IV. 1873. S. 64; vergl. Pflüger's Archiv. V. Bd. S. 189.

7) Untersuchungen über die Nativell'schen Digitalispräparate u. s. w.; ferner ein Beitrag zur phys. Wirkung des Digitalins auf den Blutdruck. Inaug.-Dissert. Dorpat 1873. S. 90.

8) Handbuch d. physiol. Therapeutik. S. 182.

9) Dieses Archiv. XIII. Bd. S. 1.

10) The Journal of Physiology. Vol. IV. p. 165. 1883.

11) Medico-Chirurgical Transactions; Separate Impression. London 1884; vorgetragen am 21. November 1883.

12) Zeitschr. f. klin. Medicin IX. Bd. S. 277. 1885.

Digitized by Google

bezüglichen Versuchen der Botkin'schen Schüler (Bubnow, S. A. Popow u. s. w.). Auch ich selbst will aus meinen Versuchen keineswegs den voreiligen Schluss gezogen wissen, dass alle Substanzen der Digitalingruppe gefässcontrahirend wirken, aber soviel scheint mir doch jetzt festzustehen, dass einige derselben es in einer so hochgradigen Weise thun wie sonst kein anderes pharmakologisches Agens. Ueber diejenigen, welche es nicht thun, werde ich demnächst berichten.

Dieselbe contrahirende Wirkung hatte das Gift der Kröten bei der Durchströmung von Fröschen mit Blut, während bei der Durchströmung von Kröten eine Veränderung der Strombreite nicht eintrat. Ganz dem entsprechend trat bei Durchströmung der Kröten mit Chlorbaryum, Helleborein und Digitalin in Dosen, welche bei Fröschen stärkste Abnahme des Stromes bedingten, keine Wirkung auf die Gefässe ein, indem diese Thiere, wie schon Vulpian fand, gegen Vergiftungen durch Substanzen der Krötengiftgruppe, d. h. der Digitalingruppe, einigermaassen intact sind. (Bei sehr grossen Dosen tritt die Vergiftung dann allerdings doch ein.) Damit steht in Uebereinstimmung, dass die Vergiftung durch Krötengift und Helleborein mir bei Krötenlarven ebenso gut gelang wie bei Froschlarven, denn die Krötenlarven secerniren eben noch kein Gift und haben sich daher auch an die Wirkung dieses Giftes noch nicht gewöhnen können.

Ich habe die Differenz im Verhalten der mit Blut durchströmten Frösche und Kröten gegen die Substanzen der Digitalingruppe deshalb so ausführlich hier besprochen, weil sie mir der beste Beweis dafür ist, dass die Substanzen dieser Gruppe nicht etwa durch mechanische oder chemische Veränderungen des Blutes oder infolge sonstiger „Nebenwirkungen" die Herabsetzung der Ausflussmenge bedingen, sondern lediglich durch eine ihnen speciell eigene physiologische Wirkung, welche eben nur bei Thieren, deren Organe an derartige Gifte gewöhnt sind, nicht zu Stande kommt. In gleicher Weise würden die Organe eines Morphiophagen wohl nicht wie die anderer Organismen auf geringe Morphinmengen mit Gefässerweiterung reagiren.

Die Versuche an Kaltblütern habe ich weiter dazu benutzt, um festzustellen, ob bei Durchströmung der ganzen Thiere der systolische Herzstillstand vor der Gefässcontraction eintritt, ob also die Gefässcontraction nur etwas Nebensächliches, erst bei sehr grossen Dosen Auftretendes und in vita Unmögliches ist. Dabei ergaben sich natürlich Unterschiede, je nachdem ich die Durchströmungsflüssigkeit (Kaninchenblut- oder -Serum) centralwärts in die Bauchvene oder

Digitized by Google

peripherwärts in die eine Aorta injicirte. In beiden Fällen erhielt ich jedoch, wenn das Gift in genügender Verdünnung zugesetzt wurde, deutliche Gefässcontraction bei noch nicht systolisch stillstehendem Herzen. Dadurch scheint mir bewiesen, dass die Verengerung der Gefässe durch die Substanzen der Digitalingruppe keine postmortale, in vita unmögliche Erscheinung ist, sondern dass sie zum Wirkungsbilde der bis jetzt untersuchten Körper dieser Gruppe wesentlich mit gehört.

Dass ich dieselbe bei vielen Versuchen nicht nur unter dem Mikroskope, sondern auch mit den blossen Augen oft habe sehen können, brauche ich wohl kaum erst anzuführen. Ich bemühte mich dabei, die von Briesemann und vielen anderen Autoren gemachten groben Fehler möglichst zu vermeiden.

Es galt jetzt noch festzustellen, ob die Digitalincontraction als nervöse oder als musculäre Wirkung aufzufassen ist. Die Lösung dieser schwierigen Frage versuchte ich auf die verschiedenste Weise.

Zunächst tetanisirte ich nach eingetretener Gefässcontraction bei Durchströmung eines curarisirten Hundehintertheiles den Ischiadicus mit faradischen Strömen, eine Procedur, welche vor der Helleboreïnvergiftung starke Gefässerweiterung ganz wie bei Bernstein's Versuchen zur Folge gehabt hatte. Während der Helleboreïnwirkung war jedoch von dieser Erweiterung nichts wahrnehmbar, was ich kaum anders zu deuten weiss, als dass infolge eines Gefässmuskelspasmus die nervöse Erweiterung nicht zu Stande kam. Ich erinnere dabei an die Wirkung des Muscarins auf das Physostigminherz, die auch nicht zu Stande kommt, obwohl beide eigentlich keine Antidota sind.

Weiter durchströmte ich kalte Organe, wo die vermuthlich nervös wirkenden Agentien, wie Atropin, Morphin und Chloralhydrat, keine Einwirkung zeigten, während Helleboreïn bei genügender Concentraction noch deutlich wirkte. Es ist sehr unwahrscheinlich anzunehmen, dass diese am nicht erwärmten Organe stattfindende Gefässcontraction nervösen Ursprungs war, denn die nervösen Apparate der Warmblüter reagiren bei 15—20 ° C. nicht. Eine musculäre Wirkung ist dagegen bei so niederer Temperatur wohl noch denkbar.

Ferner durchströmte ich eine Niere, welche im Hochsommer 50 Stunden lang der Fäulniss ausgesetzt gewesen war, faulig roch und grünblau verfärbt war, in der gewöhnlichen Weise im Wärmekasten. Während dabei die stärksten Erweiterungsmittel der Gefässe keine Aenderung des Stromes hervorbrachten, gelang dies durch Convallamarin und Helleboreïn sehr wohl. Es ist wohl kaum denkbar, dass nach 50stündiger Fäulniss noch nervöse Apparate functioniren

Digitized by Google

sollten, während von glatter Musculatur dies allerdings angenommen werden kann.

Eine weitere Versuchsreihe betraf die Leber. Ich habe in den Tabellen mehrere Versuche angeführt, welche in der Weise angestellt wurden, dass ich die Leber von der Arterie aus durchströmte. Das Organ reagirte dann wie jedes andere auf die Gifte. Bei der Durchströmung von der Pfortader aus waren jedoch alle Gifte mit einziger Ausnahme der Substanzen der Digitalingruppe ziemlich wirkungslos.[1]) Durch Helleborein nämlich gelang es mehrere Male, wie auch durch Chlorbaryum deutliche Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit zu erzielen. Für Chlorbaryum scheint auch Boehm[2]) etwas Aehnliches wahrgenommen zu haben. Ich kann mir diese Differenz in der Wirkung je nach der Durchströmung von der Leberarterie und der Pfortader aus nicht anders erklären als dadurch, dass die Muscularis bei der Pfortader sehr schwach, bei der Leberarterie aber stark entwickelt ist, und glaube daher diese Versuche gleichfalls als Beweis dafür ansehen zu können, dass die Digitalinwirkung auf die Gefässe eine rein musculäre ist, wie sie es ja auch auf das Herz ist.

1) Mosso's Resultate stimmen damit nicht ganz überein.

2) Dieses Archiv. III. Bd. S. 216. 1875.

Digitized by Google

VI.

Ueber die Wirkung des salzsauren Cocaïns auf die psychomotorischen Centra.

Von

Dr. L. J. Tumass.

(Aus dem klinischen Laboratorium des Prof. C. P. Botkin.)

Das Alkaloid-Cocaïn, welches zuerst von Niemann im Jahre 1859 aus den Cocablättern dargestellt wurde, erfreute sich anfangs eines grossen Rufes; in letzter Zeit jedoch wurde es wie die Cocablätter selbst fast vollständig aus dem pharmaceutischen Arsenal verworfen. Es ward gleichsam vergessen, ungeachtet seiner zweifellos werthvollen Eigenschaften, welche sich sowohl am Menschen, als auch in Experimenten an Thieren äusserten. In letzter Zeit jedoch, dank den fast gleichzeitig angestellten Beobachtungen Dr. Koller's[1]), Jelinek's[2]) und Kazauroff's[3]), welche die bedeutende anästhesirende Wirkung des Cocains constatirten, lenkte letzeres sehr bald die Aufmerksamkeit der medicinischen Welt auf sich und nahm bald in der Reihe der Heilmittel eine glänzende Stellung ein.

Die Gerechtigkeit jedoch verlangt es, hinzuzufügen, dass, obgleich die Wissenschaft obengenannten Autoren dadurch verpflichtet ist, dass sie die Aufmerksamkeit auf eine der besten Eigenschaften des Cocaïns — die Fähigkeit, schnell zu anästhesiren, lenkten — nichtsdestoweniger auf diese Fähigkeit schon früher von anderen Experimentatoren hingewiesen worden ist.

Dr. Nikolsky[4]) bemerkte bei kleinen Dosen an Fröschen erhöhte Sensibilität, welche bei grossen Dosen durch Gefühllosigkeit ersetzt wurde.

---

1) Wiener medicinische Blätter. 25. September.

2) Daselbst und Wiener medicinische Blätter. 30. October.

3) Wratsch. Nr. 43. 1864.

4) Material zur Entscheidung der Frage über den Einfluss des Cocaïns auf den thierischen Organismus. Dissertation. 1872.

Digitized by Google

Danini[1]), welcher an verschiedenen Thieren (Fröschen, Tritonen, Kaninchen, Hunden) Experimente anstellte, machte die Beobachtung, dass die Sensibilität durch Cocaïn (bei Dosen von 0,005 bis 0,015 g für Frösche) anfangs ohne Veränderung bleibt, darauf aber herabsinkt.

Hauptsächlich aber wurde die anästhesirende Wirkung des Cocaïns von Prof. W. K. Anrep[2]) durch eine Reihe von Versuchen an Thieren wie an Menschen constatirt. An sich selbst beobachtete er bei subcutaner Cocaïninjection (in schwacher Lösung von 0,003 bis 0,5 g) das Gefühl sich entwickelnder Wärme an der Stelle der Injection, darauf begann Insensibilität, welche nach 25—30 Minuten schwand. Gleichfalls beobachtete Anrep Anästhesie der sensiblen und der Geschmacksnerven der Zunge bei Bestreichung letzterer mit einem in Cocaïnlösung (etwas stärkere: 0,005—0,5 g) getauchten Pinselchen; 15 Minuten nach der Bestreichung empfand Anrep nicht mehr den Geschmack von Zucker, Salz und Säurelösungen. Ein Nadelstich an den bestrichenen Stellen hatte gar kein Gefühl von Schmerz zur Folge, während die Sensibilität an solchen Stellen, die nicht bestrichen waren, vollständig bewahrt wurde. Eine solche Anästhesie, hervorgerufen durch einmalige Bestreichung, dauerte 20 bis 25 Minuten an. Durch Versuche an Fröschen wurde constatirt, dass die Functionen der Nervenendigungen und der Centra unter dem Einflusse von Cocaïn geschwächt, wobei die Endigungen sensibler Nerven in erster Linie afficirt werden. Anrep wies nach, dass Dosen von 0,0005—0,0015 bei Fröschen gar keine Wirkung auf den Reflex ausüben, Dosen von 0,002—0,004 erhöhen in einigen Fällen (in 3 von 12) die Reflexe ohne darauffolgende Schwächung, in anderen Fällen jedoch folgt nach kurz dauerndem Steigen anhaltendes Sinken der Reflexe; bei Dosen jedoch von 0,008 und stärker sinken die Reflexe bedeutend und schnell, ohne vorläufiges Steigen.

Bei Warmblütern tritt bei Dosen von 0,005 pro Kilo schon ein leichter Grad von Vergiftung ein, welche sich durch Unruhe, fortgesetzte Bewegungen, Gebell u. s. w. ausdrückt. Bei Dosen von 0,01 pro Kilo (bei Hunden) treten diese Erscheinungen nach Anrep in bedeutendem Grade auf. Der Hund kann nicht ruhig stehen, beginnt gleichsam auf den Hinterpfoten zu tanzen. Alle Muskeln sind bei ihm in Bewegung. Er macht den Eindruck von Zufriedenheit und

1) Ueber die physiologische Wirkung und therapeutische Anwendung des Cocaïns. 1873. Citirt bei Anrep.

2) Ueber die physiol. Wirkung des Cocaïn. Pflüger's Archiv. XXI. Bd. 1880.

Digitized by Google

Freude. Dieser Zustand dauert zuweilen einige Stunden. Wenn man die Hand auf seinen Kopf oder Rücken legt, so hört diese Unruhe sehr bald auf, und nur das häufige Athmen weist auf den erregten Zustand hin. Nach 1—3 Stunden wird der Hund ruhiger und bald schwindet jegliche Spur der Unruhe.

Bei grossen Dosen (0,02 pro Kilo) beginnt sehr bald die Periode der Erregung. Der Hund beginnt zu springen, athmet häufig, die Mundschleimhaut wird trocken, die Pupillen erweitern sich. Bald beginnt Erschlaffung der hinteren Extremitäten, eine heftige pendelartige Bewegung des Kopfes, zu welcher sich allmählich heftiges Zucken der übrigen Körpermuskeln hinzugesellt. Der Hund fängt an das Gleichgewicht zu verlieren, fällt, erhebt sich wieder, alles mit wachsender Anstrengung, bis er schliesslich definitiv hinfällt. Das Bewusstsein ist während dieser Zeit vorhanden, auf einen Ruf antwortet der Hund mit traurigen Blicken. Nach 20—30 Minuten treten heftige Krämpfe und andauernde Bewegungen in den hinteren Extremitäten auf. Darauf folgen unregelmässige, incoordinirte Bewegungen, welche mit den heftigsten Krämpfen enden. Dabei schwindet das Bewusstsein. Die pendelartigen Bewegungen des Kopfes werden stärker. Dieser Zustand dauert länger als eine Stunde, darauf beginnen Pausen zwischen den Krämpfen, die Pausen werden länger und nach 3—4 Stunden fängt der Hund an sich wieder zu erholen. Jedoch noch lange Zeit dauert die Schläfrigkeit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Gleichgültigkeit gegen die Umgebung fort. Dosen, in Betreff der Quantität in der Mitte beider oben angeführter stehend, rufen einen mittleren Grad von Vergiftung hervor.

Anrep gelangt auf Grund seiner Versuche an Kalt- und Warmblüttern zu dem Schlusse, dass die Wirkung des Cocaïns sich hauptsächlich auf das Nervensystem concentrire. Bei Warmblüttern, z. B. bei Hunden, wirkt das Cocaïn zweifellos wesentlich auf die Psychik, dieselbe erhöhend. Anfangs drückt der Hund in seinen Mienen und Bewegungen Schreck und Schwermuth aus, als ob er von akustischen und optischen Hallucinationen befallen wäre; er erkennt nicht mehr seine Umgebung. Darauf ändert sich das Bild, schnelle Bewegungen und Sprünge treten an Stelle der Ruhe, der Geisteszustand wird ein anderer — der Hund wird lustig, liebkosend, exaltirt. In diesem Stadium sind nicht nur die psychischen Functionen, sondern auch die Reflexe erhöht; ausserdem weisen die ungewöhnlich erhöhte Athmungs- und Pulsfrequenz, die pendelartige Bewegung des Kopfes, die constant unregelmässigen Muskelzuckungen u. s. w. darauf hin, dass auch andere Nervencentra erregt sind, wie Corpus quadrig., Cere-

Digitized by Google

bellum, Medulla oblong. et spinal. Nach dieser Excitationsperiode folgt die Periode der Depression, Fehlen der Reflexe u. s. w. Nach aufmerksamer Beobachtung der allgemeinen Wirkung des Cocaïns bei Warmblütern gelangte W. K. Anrep zu dem Schlusse, dass das Cocaïn in erster Linie auf die Nervencentra erregend wirkt, wobei dieser Excitationszustand sich zuerst und am deutlichsten an den psychomotorischen Centren äussert; darauf aber werden die Functionen aller Nervencentra geschwächt.

Da noch Niemand detaillirte Versuche in Betreff der Wirkung des Cocaïns auf die psychomotorische Sphäre angestellt hatte, indem die Experimentatoren sich hauptsächlich auf Beobachtungen an Thieren beschränkten, so blieb natürlich die Frage in den Details unaufgeklärt, und es wurde nicht nachgewiesen, wie weit jeder Theil des Nervensystems (bei Warmblütern) speciell betroffen wird. Nur bezüglich der bei Cocaïnvergiftung auftretenden Krämpfe fand Davini, dass der Grund derselben in der Reizung der Medulla oblong. liege, da nach Durchschneidung der letzteren zwischen dem Occipitalknochen und dem ersten Halswirbel keine Krämpfe wahrgenommen werden. Anrep fand das Nämliche und machte ausserdem, im Gegensatz zu Danini, die Beobachtung, dass, obgleich nach Durchschneidung des Rückenmarkes zwischen dem 6. und 7. Wirbel die Krämpfe in den hinteren Extremitäten schwinden, die Reflexe bedeutend erhöht werden, viel bedeutender als bei den Controlthieren. Hieraus zieht Anrep den Schluss, dass die reflectorische Fähigkeit des Rückenmarkes erhöht wird.

In Anbetracht dessen, dass keine directen Versuche bezüglich der psychomotorischen Centra angestellt worden sind und die Erscheinungen, welche bei der allgemeinen Wirkung des Mittels auftraten, so complicirt und verwirrt sind, dass sie verschieden erklärt werden können, war es sehr nothwendig, zu einer detaillirten Ausarbeitung zu schreiten, welche allein eine befriedigende Antwort geben kann. Daher wurde eine Reihe von Versuchen unternommen, welche mannigfaltig angestellt wurden, um eine von den speciellen Fragen zu beantworten, — welche Wirkung nämlich das Cocaïn auf die psychomotorische Sphäre ausübt. Die Arbeit[1]) zerfällt in 2 Abschnitte: im ersten derselben wurde das Cocaïn im psychomotorischen Gebiete angewandt, im zweiten aber in das Blutgefässsystem injicirt.

---

1) Einen grossen Theil dieser Arbeit habe ich in der balneologischen Section der Gesellschaft für Pflege des Volkswohles am 12. December vorigen Jahres mitgetheilt.

Digitized by Google

Ausserdem stellte ich, eine gute Gelegenheit benutzend, einige Versuche an, um die Wirkung des Cocaïns auf die Nerven nachzuweisen, letztere direct mit einem Pinselchen benetzend, wie auch seine Wirkung auf die Empfindlichkeit der Dura mater. Die Versuche wurden nur mit salzsaurem Cocïan angestellt, dessen Lösung in Wasser neutral reagirte.

Die Mehrzahl der Versuche, angestellt zu pharmakologischen Zwecken mit verschiedenen Mitteln (Aether, Morphium [1]), Chloroform [2]), Amylnitrit [3]), Atropin, Kali brom.[4]), Chininum brom. [5]) u. a.), wurde ausschliesslich derart ausgeführt, dass die wirksame Substanz zuerst absorbirt werden und in den Organismus eindringen musste, um darauf seine Wirkung in dieser oder jener Form zu äussern. Bei Bestimmung der Wirkung des Kali brom. z. B. wurde der Versuch folgender Art ausgeführt: Vor der Injection wurde ein zur Erreichung eines gewissen Effectes genügend starker Faradisationsstrom angewandt; als darauf die Wirkung des gegebenen Mittels eintrat, wurde abermals ein Strom applicirt und, je nachdem der vorige verstärkt oder geschwächt werden musste, auf das Fallen oder Steigen der Reizungsfähigkeit der Centra geschlossen. Dieses ist natürlich nur dann statthaft, wenn wir letztere Folgerung nur bedingungsweise auffassen, ohne irgend welche Schlüsse in Betreff der Functionen der psychomotorischen Centra selbst zu ziehen. Es ist klar, dass die Contraction einer begrenzten Zahl von Muskeln, angenommen der vorderen Extremitäten, bei Reizung gewisser Theile der Gehirnsubstanz das Resultat eines äusserst complicirten Actes bildet; zwischen 2 Endstationen, nämlich einerseits den Centren, andererseits den Muskeln, besteht eine ganze Reihe von Zwischengliedern in Gestalt von centrifugalen Nervenfasern und einer Menge Nervenzellen, welche sowohl im Gehirn als auch im Rückenmark vertheilt sind. Jede von diesen Zwischenstationen spielt eine wichtige Rolle bei Uebertragung der Reizung von den psychomotorischen Centren auf die Muskeln. Hieraus wird es verständlich, dass wir uns bei der allgemeinen Wirkung eines gewissen Mittels sehr kritisch zur Veränderung der Reizbarkeit der psychomotorischen Centra verhalten müssen, falls die

1) Hitzig, Untersuchungen über das Gehirn. Berlin 1874.

2) Ferrier, Exper. Research. in cereb. Phys. and Pathol. The West. Rid. Junot Asyl. Med. Rep. V. III. p. 30. Jan. 1873.

3) Crichton Browne, Nitrite of Amyl. in Epilepsy.

4) P. Albertoni, Dieses Archiv. März 1882.

5) L. Tumass, Mater. zur Pharmakol. d. Chin. hydrobrom. Dissertation. 1883. St. P.

Digitized by Google

Stromstärke zur Erlangung eines gleichen Effectes entweder erhöht oder geschwächt werden muss. Jedesmal entsteht natürlicherweise die Frage, ob sich die Functionen der psychomotorischen Centra wirklich deshalb veränderten (schwächer oder stärker wurden), weil speciell auf letztere das zu erprobende Mittel einwirkte, oder ob sie vielleicht ihre frühere Energie beibehielten, nicht aber im Stande sind, wie früher zu functioniren, weil die Leistungsfähigkeit der dazwischenliegenden Nervenstationen einen anderen Grad erreichte. Ich führe folgendes, zwar grobe Beispiel an, welches jedoch das oben Gesagte deutlich illustrirt. Wie bekannt, wirkt Curare paralysirend auf die motorischen Muskelnerven. Angenommen, dieses Factum wäre uns nicht bekannt und wir wollten die Wirkung des Curare auf die psychomotorischen Centra durch Anwendung solcher Dosen ermitteln, welche, in hohem Grade die Endigungen anderer Nerven paralysirend, auf die den Respirationsmuskeln (Diaphragma) angehörenden Nerven aber wenig einwirken, — und folglich die Anwendung künstlicher Athmung nicht erfordern. Sicherlich würden wir bei Untersuchung der Erregbarkeit der psychomotorichen Centra nach Curare beobachten, dass dieselbe fällt; es ist jedoch klar, dass die Function der Psychomotoren in diesem Falle gar nicht tangirt zu sein braucht, die Lebensfähigkeit derselben ganz dieselbe geblieben sein kann, alles vielmehr darin seinen Grund hat, dass eine von den Zwischenstationen betroffen ist — und daher die Function der Psychomatoren keine Möglichkeit besitzt, an den Tag zu treten. Daher können wir bei der allgemeinen Wirkung des gegebenen pharmakologischen Mittels bei einem derart angestellten Versuche, wie oben beschrieben, nur den streng logischen Schluss ziehen, dass die Function der psychomotorischen Centra sich quantitativ in Betreff ihrer Enderscheinung durch Muskelzuckungen verändert; dadurch aber ist die Frage noch durchaus nicht entschieden, ob die Centra selbst intact bleiben, die Zwischenglieder angegriffen werden, oder aber erstere durch das zu erprobende Mittel specifisch afficirt werden.

Es kann verschiedene Wege geben, um diese mehr detaillirte und folglich in Betreff der Theorie der Wirkung wichtige Frage zu entscheiden. Erstens, wenn der Beweis gelingt, dass die Leiter bis zu den Muskeln und diese selbst von dem zu erprobenden Mittel intact bleiben, — so muss der bei Reizung der Psychomotoren erhaltene Effect ausschliesslich der veränderten Function dieser letzteren zugeschrieben werden. Zweitens lässt sich dasselbe Mittel local auf die Centra anwenden, ohne dabei die Leiter zu tangiren. Es ist offenbar, dass der auf diese Weise erhaltene Effect vollständig der Ver-

Digitized by Google

änderung der Function der psychomotorischen Centra zugeschrieben werden muss. Der erste Weg wurde, soweit bekannt, zuerst von N. A. Bubnoff und Heidenhain[1]) in ihrer bekannten gemeinsamen Arbeit eingeschlagen. Sie beobachteten, dass während gewisser Perioden nach Vergiftung durch Morphium und Chloral die graue Substanz vollständig zu reagiren aufhört, sogar bei Anwendung starker Ströme, während die darunterliegende weisse Substanz äusserst erregt erscheint und auf Reizungen mit gewöhnlichen Muskelzuckungen reagirt. In einer anderen Versuchsreihe gelang es ihnen, einen durch Reizung der Substanz hervorgerufenen epileptischen Anfall dadurch zu unterdrücken, dass sie auf operativem Wege den gereizten Theil entfernten. Darauf bewies P. J. Rosenbach[2]) in seinem interessanten Artikel „Zur Lehre über die antiepileptische Wirkung des Bromkali", dass dieses Mittel in erster Linie auf die psychomotorischen Centra deprimirend wirkt. Die Beweise beruhen auf demselben Princip der Exclusion. Während der Autor bei Reizung der psychomotorischen Centra durch Anwendung von Bromkali nicht den gewünschten Effect erhalten konnte, erhielt er ihn bei Reizung der weissen Gehirnsubstanz unter der entsprechenden Stelle der grauen Substanz. Umgekehrt, d. h. alles Uebrige bei Seite lassend, kann man die durch locale Reizung der psychomotorischen Centra erhaltenen Resultate vollständig der Veränderung der Function dieser letzteren zuschreiben. Dieser[3]) directe Weg, den ich zu diesem Zwecke einschlug, bestand in vorsichtigem Bestreichen der psychomotorischen Centra mit Cocaïnlösungen mittelst eines Haarpinselchens.

Nachdem ich nach der bekannten Methode die psychomotorischen Centra blossgelegt (in meinen Versuchen ausschliesslich die die Extensoren der Vorderpfoten innervirenden Centra), die Wunde mit der Haut bedeckt und dem Thiere (der Versuch wurde ausschliesslich an Hunden ausgeführt) einige Zeit (20—30 Minuten) zur Erholung gegönnt, schritt ich zur Bestimmung der zur Erreichung des gewünschten Effectes erforderlichen Stromstärke. Es wurde die Kraft bestimmt, bei welcher noch ein schwacher sichtbarer Effect, und zuletzt die, bei welcher kein Effect mehr erhalten wurde. Zur Reizung wurde ein Element Grené und der Schlittenapparat von Du Bois-Reymond angewandt.

1) Pflüger's Archiv. XXVI. Bd. S. 137. 1881.

2) Zur Lehre über die antiepileptische Wirkung des Bromkali. Separatabdruck.

3) Locale Anästhesie der Gehirnsubstanz durch Aether (Richardson) ist schon lange bekannt.

Digitized by Google

Nach einer ganzen Reihe von Bestimmungen (4—5 mal), wo gleiche, die Stromstärke ausdrückende Zahlen erhalten wurden, wurden die Centra mit einem in Cocaïnlösung getauchten Pinselchen leicht bestrichen, wobei letzteres auf der Gehirnhaut ca. 40—60 Secunden verblieb. Darauf wurde nach 4—6 Minuten wiederum zur Reizung geschritten. Letztere wurde nach etwa je 5 Minuten wiederholt. Die Periode der Wirkung dauerte verschiedene Zeit und äusserte sich durch mehr oder weniger beständige Erscheinungen, welche je nach der Dauer des Versuches schwanden. Auf diese Weise ergaben sich 3 Zahlenreihen — vor der Wirkung des Cocaïns, während der Wirkung und nach der Wirkung.

Die stärkste bei den Versuchen angewandte Cocaïnlösung war 4 Proc., die schwächste 0,005 Proc. Ich führe ohne weitere Auswahl je einen Versuch aus einer ganzen Reihe analoger an, aus denen deutlich die Wirkung des salzsauren Cocaïns auf die psychomotorischen Centra ersichtlich ist.

Versuch 1.

Ein junges Schosshündchen von 4200 g Gewicht. Auf der rechten Seite wurden die psychomotorischen Centra gefunden, welche die Extensoren der linken Vorderpfote innerviren.

Zeit der Reizung	Entfernung der Nebenspirale von der Hauptspirale		
1 h 15 m.	Die Pfote zuckt bei 11,0 gut	12,0 kaum	13,0 gar nicht
1 h 20 m.	= = = = 11,0 =	11,15 =	12,0 = =
1 h 25 m.		gleichfalls	
1 h 30 m.		gleichfalls	
1 h 35 m.	Bestreichen mit 2 Tropfen 4 proc. Cocaïnlösung		
1 h 42 m.	Die Pfote zuckt bei 8,0 schwach	8,5 kaum	9,0 = =
1 h 50 m.	= = = = 8,5 gut	9,0 =	9,5 = =
2 h — m.	= = = = 9,0 =	10,0 zuweilen	10,5 = =
2 h 6 m.		gleichfalls	
2 h 15 m.		gleichfalls	
2 h 21 m.	wiederum 2 Tropfen Cocaïn		
2 h 26 m.	Die Pfote zuckt bei 9,0 schwach	9,5 kaum	10,0 = =
2 h 31 m.	= = = = 9,0 kaum	9,5 zuweilen	10,0 = =
2 h 40 m.		gleichfalls	
2 h 50 m.	= = = = 9,0 gut	9,5 kaum	10,0 = =
2 h 57 m.	= = = = 10,5 =	10,5 =	
3 h 5 m.		gleichfalls	
3 h 20 m.	= = = = 10,5 =	11,0 kaum	11,5 = =
3 h 25 m.	= = = = 10,5 =	11,0 =	11,5 zuweilen kaum

Digitized by Google

Versuch 2.

Hund von 10300 g Gewicht. Versuchsart dieselbe.

Zeit der Reizung	Entfernung der Nebenspirale von der Hauptspirale		
12 h 40 m.	Die Pfote zuckt bei 12,0 gut	12,5 kaum	13,0 zuweilen kaum [13,5 gar nicht
12 h 45 m.	gleichfalls		13,0 zuckt nicht
12 h 50 m.	= = = bei 12,0 gut	12,5 kaum	13,0 zuckt nicht
12 h 55 m.	gleichfalls		gleichfalls
12 h 58 m.	3 Tropfen 0,5 proc. Cocaïnlösung		
1 h 2 m.	Gleichfalls		
1 h 7 m.	Die Pfote zuckt bei 11,0 gut	11,5 kaum	12,0 zuckt nicht
1 h 15 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
1 h 20 m.	= = = bei 12,0 gut	12,5 kaum	13,0 zuweilen
1 h 25 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
1 h 30 m.	gleichfalls	gleichfalls	13,0 zuckt nicht
1 h 35 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
1 h 37 m.	2 Tropfen Cocaïnlösung		
1 h 43 m.	Die Pfote zuckt bei 10,5 gut	11,0 kaum	11,5 zuckt nicht
1 h 53 m.	= = = = 11,0 =	gleichfalls	12,0 = =
2 h 20 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
2 h 30 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
2 h 33 m.	3 Tropfen 0,12 proc. Cocaïnlösung		
2 h 40 m.	Die Pfote zuckt bei 10,5 kaum stärker	11,0 zuweilen kaum	11,5 zuckt nicht
2 h 47 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
2 h 52 m.	= = = = 10,5 gut	11,0 kaum	gleichfalls

Bei Betrachtung des Versuches 1 nehmen wir Folgendes wahr: Vor Bestreichung mit Cocaïnlösung und zur Erreichung eines gewissen Effectes war eine Stromstärke erforderlich, welche sich durch einen Abstand von 12,0—11,5 cm zwischen den beiden Spiralen ausdrückte. 10 Minuten nach dem Bestreichen ist eine viel grössere Stromstärke zur Erregung der Psychomotoren erforderlich, die Spiralen müssen einander um 3,0 cm genähert werden. Das Fallen der Erregbarkeit dauert etwa 15 Minuten an und darauf steigt sie allmählich, ohne sogar nach 45 Minuten die Norm zu erreichen. Darauf hat ein abermaliges Bestreichen mit Cocaïn wiederum Sinken der Erregbarkeit zur Folge, ein weniger starkes, welches auch wiederum bald schwindet. Hier ist es wichtig, auf eine Erscheinung aufmerksam zu machen, welche sich auch in anderen Fällen wiederholte, nämlich dass die Erregbarkeit der Centra im Anfange sehr schnell von ihrer so zu sagen physiologischen Höhe sinkt, das wiederholte Sinken aber langsamer vor sich geht, obgleich das gleiche Mittel und von gleicher Concentration angewandt wird. Ob dieses darauf beruht, dass mit dem Sinken der Reizbarkeit bis zu einem gewissen Grade auch die Empfindlichkeit der Centra gegen das wirkende Mittel abnimmt, oder

Digitized by Google

durch irgend einen anderen Umstand begründet ist, kann ich nicht mit Bestimmtheit erklären. Dieser Versuch ist der Anschaulichkeit halber in der Tabelle dargestellt (S. 114).

Wenn wir den 2. Versuch betrachten, bei welchem eine schwächere Lösung (anfangs 0,5 Proc.) angewandt wurde, so finden wir in qualitativer Beziehung dasselbe wie im vorhergehenden; der einzige Unterschied besteht im Grade des Sinkens der Erregbarkeit, welches in diesem Falle eine viel geringeres ist. Nach dem ersten Bestreichen musste die Spirale um 1,0 cm genähert werden; darauf aber erreichte die Erregbarkeit sehr bald die Norm und stieg sogar ein wenig höher, als sie kurz vor dem Bestreichen war. Darauf hatte ein wiederholtes Bestreichen abermals Sinken der Erregbarkeit zur Folge, und zwar ein tieferes als vorher — um 1,5 cm. Die Erregbarkeit blieb lange unter der Norm. Das Bestreichen mit einer 0,12proc. Lösung ergab auch Sinken der Erregbarkeit, was sich dadurch ausdrückte, dass die Spiralen um 0,5 cm genähert werden mussten.

Obgleich eine Cocaïnlösung von 0,05 Proc. sehr schwach ist, so kann sie dennoch in dieser Concentration nur local angewandt werden; wenn man nämlich berechnet, wie viel man Cocaïn in das Blutsystem einführen müsste, um ein solches Procentverhältniss zu erhalten, so würde sich herausstellen, dass toxische Dosen anzuwenden sind. Und in der That müsste man einem Hunde z. B. von 5000 g Körpergewicht, bei dem wir eine Blutmenge = $^1/_{12}$ des Körpergewichtes voraussetzen (d. h. ca. 420 g), 0,2 g ins Blut injiciren, eine Dosis, welche absolut tödtlich wirkt, denn eine Dosis von 0,03 bis 0,04 g per Kilo Körpergewicht beim Hunde gilt für tödtlich[1]), für unseren Hund aber von 5000 g Körpergewicht wäre sie = 0,12 g. Da man andererseits im Auge behalten muss, dass schwache Cocaïnlösungen, wie z. B. 0,05proc., auf die Centra bei Benetzung derselben noch wirken, da sie sehr bald von den Geweben resorbirt werden, schnell durch die Gehirnhaut durchdringen u. s. w., so müsste man nichtsdestoweniger, um den gebräuchlichen pharmakologischen Dosen näher zu kommen, noch geringere Procentlösungen nehmen, jedesmal das Körpergewicht des Thieres in Betracht ziehend.

Es wurden auch solche Versuche angestellt, wo das Procentverhältniss der Lösung mittleren und schwachen, ins Blut injicirten Cocaïndosen entsprach, d. h. im ersteren Falle pro Kilo Körpergewicht

1) Nach mündlicher Mittheilung Dr. O. A. Schlesinger's, welcher augenblicklich mit der experimentellen Bearbeitung der Frage über Cocaïn beschäftigt ist.

Digitized by Google

0,01, im letzteren 0,005 g. In solchen Fällen wurde in keinem Versuche Erhöhung der Reizbarkeit der psychomotorischen Centra beobachtet, sondern im Gegentheil Fallen derselben, welches bei Dosen von 0,01 g pro Kilo Körpergewicht des Hundes sehr deutlich eintrat.

Versuch 3.

Hündchen von 5000 g Körpergewicht. Angenommene Blutmenge 420 g. Die mittlere Dosis für den Hund würde betragen 0,05 g, die kleine Dosis 0,025 g. Wenn man auf 420 g 0,05 anwenden müsste, so käme auf 100 beinahe 0,01, d. h. die Cocaïnmenge würde in der Blutlösung 0,01 Proc. ausmachen, aber bei kleinen Dosen um die Hälfte weniger, d. h. 0,005 Proc. Um sich noch mehr den physiologischen Bedingungen zu nähern, wurde eine Cocaïnlösung von 0,01 in einer physiologischen Kochsalzlösung (0,7 proc.) angewandt.

Zeit der Reizung	Entfernung der Nebenspirale von der Hauptspirale		
2 h 55 m.	Pfote zuckt bei 12,0 kaum	12,5 kaum zuweilen	13,0 zuckt nicht
3 h 5 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 15 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 25 m.	3 Tropfen 0,005 proc. Lösung im Verlaufe von 50 Secunden		
3 h 26½ m.	Pfote zuckt bei 12,0 kaum	12,5 kaum zuweilen	13,0 zuckt nicht
3 h 32 m.	= = = 11,5 gut	12,0 = =	12,5 = =
3 h 37 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 47 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 54 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 58 m.	3 Tropfen 0,01 proc. Cocaïn		
4 h — m.	Pfote zuckt bei 10,5 gut	11,0 kaum zuweilen	11,5 zuckt nicht
4 h 5 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
4 h 10 m.	= = = 11,0 gut	11,5 kaum zuweilen	12,0 zuckt nicht
4 h 15 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
4 h 22 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
4 h 30 m.	gleichfalls	12,0 kaum zuweilen	12,5 zuckt nicht
4 h 35 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
4 h 40 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls

Aus diesem Versuche geht deutlich hervor, dass nach Benetzung mit Cocaïnlösung die Erregbarkeit ein wenig, obgleich unbedeutend fällt. Ausserdem ist dieser Versuch noch in der Beziehung interessant, dass ich mich hier von der Abwesenheit der Verstärkungsperiode der Erregbarkeit der psychomotorischen Centra dadurch überzeugen konnte, dass, obgleich ich zur Reizung der Gehirnrinde sehr schnell, 2 Minuten nach der Benetzung schritt, — ich dennoch negative Resultate in Bezug auf die Erregung erhielt. Auch in den vorhergehenden Versuchsreihen, wo stärkere Lösungen angewandt wurden, schritt ich früh zur Reizung (1—2 Minuten nach der Benetzung), wobei ich ebensowenig die Verstärkungsperiode der Erregbarkeit wahrnehmen konnte.

Digitized by Google

Diese Versuche führen zweifellos zu dem Schlusse, dass das Cocaïn, local auf die psychomotorischen Centra angewandt, einen höheren oder niederen Grad von Depression dieser letzteren hervorruft. Obgleich die Centra bedeutend an Erregbarkeit einbüssen, so bewahren sie doch ihre Grundeigenschaften wie die der Nervenzellen. Eine von den bemerkenswerthen Eigenschaften letzterer, welche ich constatirte und welche in der Folge von Dr. Rosenbach in seiner Arbeit[1]) über das Hungern bestätigt wurde, — besteht in der Fähigkeit, in einen Zustand der Erregung nach einer auf sie ausgeübten starken Reizung überzugehen und darauf auf schwächere Reizungen zu reagiren, auf welche vorher keine Reaction[2]) erfolgte. Diese Eigenschaft der psychomotorischen Centra war in meinen Versuchen vollständig sogar noch da bewahrt, wo die Depression eine sehr bedeutende war.

Bei der Ausführung dieser Versuche entstand unwillkürlich die Frage, welche eine Reihe von Controlversuchen erfordert, nämlich: Wie wirkt überhaupt auf die psychomotorischen Centra Wasser allein oder indifferente Salze verschiedener Procentmischungen. Da ich in meinen Versuchen Wasser- oder Salzlösungen des Cocaïns anwandte, so war es nöthig, ihre Bedeutung ohne Cocaïn zu bestimmen, was auch in 2 Versuchen ausgeführt wurde. Ich führe sie nicht an, da sich fast negative Resultate ergaben und constatirt wurde, dass destillirtes Wasser wie auch eine physiologische Kochsalzlösung bei Ausführung meiner Versuche die Erregbarkeit der psychomotorischen Centra vollständig unverändert liessen. Bei Anwendung einer concentrirteren Kochsalzlösung, 2—4 Proc., fällt die Erregbarkeit ein wenig — um 0,5 cm; auch dieses nicht immer und nicht beständig. Daher ist es klar, dass Cocaïnlösungen einen Effect auf die psychomotorischen Centra nicht kraft der lösenden Mittel (destillirtes Wasser, Salzlösungen) hervorrufen, sondern alles auf dem salzsauren Cocaïn selbst beruht.

Ferner war es von Interesse, die locale Wirkung des Cocaïns auf die Psychomotoren mit der Wirkung anderer Mittel zu vergleichen, welche der Reihe der narkotischen angehören und auch zweifellos auf die Psychomotoren einwirken. Zur Vergleichung wurde das gebräuchlichste Präparat Morphium mur. gewählt. Beide Salze wurden in Lösungen von gleicher Concentration angewandt.

Die in dieser Richtung angestellten Versuche erwiesen, dass

1) Ueber den Einfluss des Hungerns auf die Nervencentra. Dissert. 1883.
2) Material zur Pharmakol. d. Chin. hydrobrom. Dissert. 1883. S. 199.

Digitized by Google

Morphium local unvergleichlich schwächer wirkt als das Cocaïn und die Wirkung kürzere Zeit andauert.

Versuch 4.

Zur Vergleichung wurden 2 proc. Lösungen von Morph. mur. und von Cocaïn genommen und darauf noch 4 proc. Morphiumlösung zur Benetzung angewandt.

Zeit der Reizung	Entfernung der Nebenspirale von der Hauptspirale		
1 h 30 m. Die Pfote zuckt bei	12,0 gut	12,5 kaum	13,0 zuweilen kaum
1 h 35 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
1 h 37 m. Morphium 2 Proc.			
1 h 43 m. Die Pfote zuckt bei	11,5 gut	12,0 kaum	12,5 zuckt nicht
1 h 48 m. = = = =	12,0 =	12,5 =	gleichfalls
1 h 53 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
1 h 60 m.	gleichfalls	gleichfalls	13,0 zuweilen kaum
2 h 5 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
2 h 7 m. Cocaïn 2 Proc.			
2 h 16 m. Die Pfote zuckt bei	10,0 gut	10,5 kaum	11,0 zuckt nicht
2 h 20 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
2 h 31 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
2 h 36 m. = = =	= 11,0 gut	11,5 kaum	12,0 zuckt nicht
2 h 40 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
2 h 45 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
2 h 48 m. Morph. 4 Proc.			
2 h 58 m. Die Pfote zuckt bei	10,5 gut	11,0 kaum	11,5 zuckt nicht
3 h 6 m. = = =	= 10,0 =	10,5 =	11,0 = =
3 h 10 m.	gleichfalls	10,8 =	gleichfalls
3 h 15 m. = = =	= 11,0 gut	11,5 =	12,0 zuckt nicht
3 h 20 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 25 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls

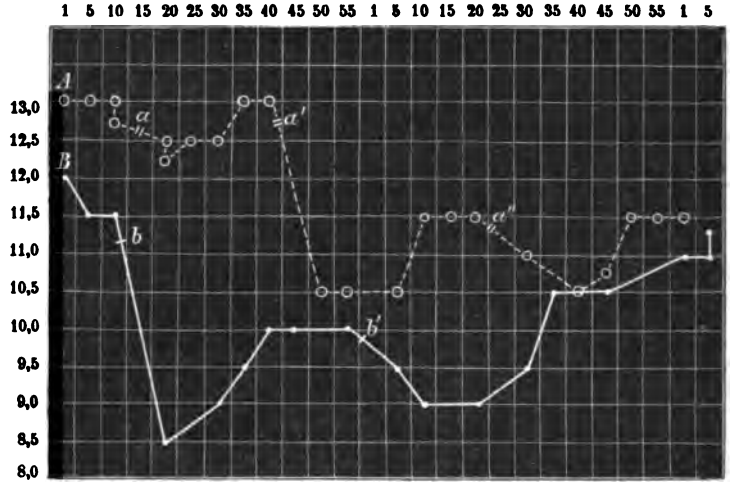
Der Anschaulichkeit halber ist dieser Versuch mit dem Versuch 2 zugleich graphisch dargestellt (s. Curve S. 120).

Die folgende Versuchsreihe wurde angestellt, um die Wirkung der Benetzung der Gehirnrinde auf das Entstehen epileptischer Anfälle zu bestimmen.

Versuche in dieser Richtung ergaben analoge Resultate, nämlich das Benetzen gewisser Theile der psychomotorischen Centra mit Cocaïn schwächte die Function der letzteren in einem solchen Grade, dass es nothwendig war, den Faradisationsstrom in hohem Maasse zu verstärken, um epileptische Krämpfe hervorzurufen; beim Benetzen mit einer starken Lösung, z. B. 4 Proc., war es zuweilen sogar vollständig unmöglich, charakteristische Anfälle hervorzurufen, obgleich alle Stromkraft des Apparates angewandt wurde, wobei dieselbe derart stark war, dass sie schwer von den Händen ertragen werden

Digitized by Google

konnte, während sie bei der Reizung der Gehirnrinde keine Anfälle hervorrief. Natürlich spielte der Unterschied in den Dosen wie auch bei den früheren Versuchen eine sehr bedeutende Rolle. Hierbei entstand die Frage (wie auch bei den früheren Versuchen), ob vielleicht nicht die psychomotorischen Centra, sondern die darunterliegende weisse Gehirnsubstanz dabei angegriffen war. So unwahrscheinlich auch diese Annahme war, so musste sie doch berücksichtigt werden; Versuche erwiesen in der That, dass unter dem Einflusse der Benetzung mit Cocaïnlösung nur die oberflächlichen Theile der Gehirnrinde anästhesirt werden, die tiefer gelegenen aber intact bleiben.



Anmerkung: *A* parallele Versuche mit Morph. mur. und Cocaïn. mur.
a Benetzung mit 2 proc. Morphium.
a' Benetzung mit 2 proc. Cocaïnlösung.
a'' Benetzung mit 4 proc. Morphiumlösung.
B Versuch mit Cocaïn. mur.
b u. *b'* Benetzung mit 4 proc. Cocaïnlösung.

Die Ziffern in den oberen Quadraten bezeichnen Minuten, an der Seite den Abstand der Haupt- von der Nebenspirale in Centimetern.

Wo es mir nicht gelang, epileptische Anfälle durch Reizung der Gehirnrinde hervorzurufen, da erhielt ich durch Einstechen scharfer Elektroden auf 1½—2 mm Tiefe, oder nach Entfernung der Rinde mit einem scharfen Messer durch Reizung der darunter befindlichen weissen Substanz ausgeprägte, starke epileptische Anfälle sogar bei bedeutend schwachen Strömen. Ebenso traten bei gewöhnlicher Stromstärke epileptische Krämpfe auch dann auf, sobald die ent-

Digitized by Google

sprechenden Theile der psychomotorischen Centra der entgegengesetzten Seite gereizt wurden. Alles dieses weist darauf hin, dass der Effect der Benetzung ausschliesslich local und kein allgemeiner ist, ferner, dass er oberflächlich bleibt und nicht in die Tiefe dringt.

Versuch 5.

Kleiner Hofhund.

3 h 40 m. Bei 6,5 cm erfolgte ein heftiger epileptischer Anfall, welcher 55 Secunden anhielt.

3 h 45 m. Bei 7,0 cm etwas schwächer, 48 Secunden.

3 h 52 m. Bei 7,5 cm noch schwächer, 28 Secunden.

3 h 59 m. Bei 7,5 cm noch schwächer, 26 Secunden.

4 h — m. Benetzen mit 4 proc. Cocaïnlösung im Verlaufe von 1 Minute 5 Secunden.

4 h 7 m. Bei 7,5 cm kein Effect, bei 7,0 cm ebenso.

4 h 14 m. Bei 6,5 cm nichts, 6,0 nichts, 5,0 nichts. Nur bei Anlegung des Stromes treten unbedeutende und kurz dauernde (5 Secunden) Zuckungen der Körpermuskeln auf, welche sofort nach Entfernung der Elektroden schwinden.

4 h 19 m. Bei 4,5—4,0 cm nichts. Die Hand erträgt den Strom nicht.

4 h 23 m. Bei 2,0 cm sehr kurz dauernder und schwacher epileptischer Anfall.

4 h 30 m. Bei 6,0 cm wird die Rinde der entgegengesetzten Seite gereizt und sofort erfolgt ein heftiger epileptischer Anfall, welcher 1 Minute 20 Secunden dauert.

4 h 45 m. Bei 4,0 cm erfolgt bei Reizung der früheren Seite ein schwacher epileptischer Anfall, welcher 10 Secunden dauert.

4 h 50 m. Bei 5,0 cm schwacher Anfall im Verlauf von 8 Secunden.

4 h 53 m. Bei 7,0 cm nichts, sobald aber die scharfen Elektroden auf $1\frac{1}{2}$—2 mm tief eingestochen wurden, erfolgte ein heftiger Anfall im Verlaufe von 8—10 Secunden, sogar bei einem Abstande von 8,0 cm.

Ich füge noch einige Worte hinzu über die bemerkenswerthe anästhesirende Wirkung des Cocaïns auf die Dura mater und auf die Nerven. Bei Blosslegung der psychomotorischen Centra hat man es stets mit der Dura mater zu thun und sie zu durchschneiden — eine Operation, die sehr schmerzerregend ist, wobei die Thiere laut zu winseln und sich heftig zu bewegen anfangen. In solchen Fällen anästhesirt das Benetzen mit einer 2—4 proc. Cocaïnlösung in einigen Minuten die Gehirnhaut so weit, dass man sie schneiden und nach allen Seiten hin ziehen kann, ohne dass das Thier einen Laut von sich giebt, noch Bewegungen ausführt. Eine derartige Anästhesie dauert 15—30 Minuten und schwindet dann.

Digitized by Google

Wiederholt wurde die Wirkung des Cocaïns local auf Nerven erprobt, wobei sein wunderbar anästhesirender Einfluss zweifellos constatirt werden konnte. Bei Benetzen z. B. des N. femor., dieses dicken Gefühlsnerven, welcher bei Durchschneidung und schon bei Berührung viel Schmerz verursacht, rief ich (sogar bei geringer Benetzung 1—2 Minuten) vollkommene Anästhesie hervor, so dass der Nerv vollkommen schmerzlos durchschnitten werden konnte, und diese Schmerzlosigkeit war genau durch die Stelle begrenzt, welche benetzt worden war. Sobald man zur Durchschneidung des Nerven (in centrifugaler Richtung) schritt, oberhalb der mit Cocaïn benetzten Stelle, so wurde der Hund unruhig und gab heftige Schmerzenslaute von sich. Bei Benetzung des N. ischiad., welcher so dick ist, dass das Cocaïn nicht weit genug eindringen konnte, gelang es, Anästhesie nur der oberflächlichen Theile hervorzurufen und fehlten bei Durchschneidung derselben jegliche Reflexe, während letztere bei Durchschneidung der tiefer gelegenen Theile sich einstellten. Höchst wahrscheinlich würde es gelingen, auch hier bei länger andauernder Benetzung vollständige Anästhesie hervorzurufen.

Wodurch sollen wir die von uns beobachteten Erscheinungen in Bezug auf die Wirkung des Cocaïns auf die psychomotorischen Centra erklären? Dadurch etwa, dass unter dem Einflusse der Benetzung gewisser Theile locale Ischämie hervorgerufen wird, der Zufluss von Nährstoffen zu den Nervenzellen unterbrochen wird, infolge dessen die Erregbarkeit der Nerven abnimmt, oder durch irgend einen anderen Umstand? Bei meinen Versuchen konnte ich keine beständige, grobe Veränderungen im Lumen der Gehirngefässe bei Benetzung mit Cocaïnlösung wahrnehmen; zuweilen schienen sie sich erweitert zu haben, in anderen Fällen jedoch blieben sie ganz unverändert. Auch ist es schwer, eine derartige begrenzte, oberflächliche, langandauernde Ischämie anzunehmen, wenn man die analoge Wirkung des Cocaïns auf isolirte Nervenstämme unter Umständen also, wo die Blutcirculation unterbrochen ist, in Betracht zieht. Wahrscheinlich wirkt das Cocaïn auf die Nervenzellen, indem es in ihnen feine moleculäre Veränderungen hervorruft; möglicherweise wird es mit der Zeit gelingen, gröbere Veränderungen, welche durch das Mikroskop wahrnehmbar sind, zu finden, man denke nur an die Versuche von Binz über die Wirkung der Lösungen verschiedener Mittel (Morphium u. a.) auf das Gehirngewebe.

Gehen wir zu den Versuchen über, wo Cocaïn in das Blutgefässsystem injicirt wurde. Obgleich die Zahl dieser Versuche nicht gross ist (im Ganzen 4 Hunde, und an jedem Hunde wurde einige Mal im

Digitized by Google

LIBRARY OF THE UNIVERSITY CALIFORNIA

Verlaufe des Versuches die Injection ausgeführt), die Resultate aber mehr oder weniger übereinstimmend ausfielen, so erlaube ich mir über dieselben einige Worte zu erwähnen, die oben angeführten Beweisgründe wiederholend, auf Grund deren diesen Versuchen keine principielle Bedeutung in Bezug auf die Entscheidung detaillirterer Fragen zuzuschreiben ist.

Versuche mit Injection geringer Dosen (0,002—0,003 pro Kilo Körpergewicht des Hundes) erwiesen unbedeutende Veränderung der Erregbarkeit, welche sich durch einen Abstand von 0,5 cm ausdrückte; die Erregbarkeit fiel gewöhnlich, und ich hatte kein einziges Mal Gelegenheit zu beobachten, dass dieselbe sofort nach der Injection stieg, dafür aber stieg die Erregbarkeit häufig, nach 25—30 Minuten, über die Norm um 0,5 cm. Dieses kann ich keiner Zufälligkeit zuschreiben, da es häufig vorzukommen pflegte.

Versuch 6.

Körpergewicht des Hundes 7500 g. 5 proc. Cocaïnlösung. Injection in die V. jugul. sin.

Zeit der Reizung	Entfernung der Nebenspirale von der Hauptspirale		
2 h 55 m.	Bei 14,5 gut	15,0 kaum	15,5 zuckt nicht
3 h — m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 5 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 10 m.	Injicirt 3 ccm 0,002 pro Kilo		
3 h 17 m.	gleichfalls		15,0 kaum
	Der Hund erholte sich nach der Injection vollständig.		
3 h 22 m.	Bei 14,5 sehr schwach	15,0 kaum-kaum	15,5 zuckt nicht
3 h 27 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 34 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 39 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 44 m.	Bei 15,0 schwach	15,5 kaum-kaum	16,0 zuckt nicht
3 h 50 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 57 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
	Der Hund fängt an nicht heftig zu winseln.		

Versuch 7.

Körpergewicht des Hundes 3950 g.

Zeit der Reizung	Entfernung der Nebenspirale von der Hauptspirale			
4 h 43 m.	Bei 12,0 gut	12,5 kaum	13,0 zuweilen kaum	13,5 zuckt nicht
4 h 50 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
4 h 56 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
4 h 57 m.	Injicirt 3,5 ccm 0,5 proc. Cocaïnlösung, 0,0044 pro Kilo Gewicht.			

Digitized by Google

2 Minuten nach der Injection traten am ganzen Körper des Hundes Krämpfe ein, welche ca. 10 Minuten mit geringen Unterbrechungen anhielten. Sowohl während der Krämpfe, als auch während der Pausen hatte die Reizung der Psychomotoren Sinken der Reizbarkeit zur Folge. So:

3 h 4 m.	fand keine Probe statt	11,0 kaum	11,5 zuckt nicht
3 h 8 m.	gleichfalls	gleichfalls	gleichfalls
3 h 18 m.	gleichfalls	11,5 kaum	12,0 zuckt nicht

Stärkere Dosen ergeben in quantitativer Beziehung dieselben Resultate. Fallen der Erregbarkeit wechselt allmählich mit Steigen ab. Bei diesen Versuchen hatte ich Gelegenheit eine interessante Erscheinung zu beobachten — bei Dosen von 0,005—0,01 g pro Kilo beginnt bei Hunden eine Reihe von Anfällen grosser Unruhe mit Krämpfen des ganzen Körpers, wobei die Athmungsfrequenz erhöht wird, der Hund winselt, giebt gebellähnliche Laute von sich, das Gehirn erröthet, schwillt an. Diese Anfälle dauern sehr verschiedene Zeit an, unterbleiben auf kurze Zeit und beginnen von Neuem. Hier wartete ich einen günstigen Moment zwischen den Krämpfen ab, wo das Thier sich auf kurze Zeit beruhigte, und schritt zur Reizung der psychomotorischen Centra. Hierbei gelang es, Zuckungen der Pfote bei stärkerem (um 0,5—1,5 cm) Strome häufiger zu beobachten, seltener beim vorhergehenden und niemals bei schwächerem. Häufig versuchte ich auch während der Zuckungen die Psychomotoren zu reizen — Krämpfe des ganzen Körpers können die Beobachtung nicht stören, da hierbei die Extension der Pfote sich deutlich von der ganzen Menge unregelmässiger Muskelzuckungen unterscheidet — und erhielt dasselbe Resultat. Offenbar können die Krämpfe im gegebenen Falle nicht durch die Erregbarkeit der Gehirnrinde erklärt werden, wofür auch die Versuche sprechen, wo epileptische Anfälle hervorgerufen werden.

Versuch 8.

Körpergewicht des Hundes 4250 g. Cocaïnlösung 0,125 Proc.

6 h 10 m. Bei 7,0 treten schwache Anfälle auf, bei 6,0 cm stärkere am ganzen Körper, welche 15 Secunden anhalten.

6 h 13 m. Injicirt 6 ccm Lösung, d. h. 0,011 pro Kilo.

6 h 20 m. Bei 6,0—5,0 cm schwache Zuckungen gesammter Körpermuskeln, sobald die Elektroden das Gehirn berührten.

Bei 4,0 stärker. Der Hund giebt keine Laute von sich.

Wirkliche Anfälle treten nicht auf.

6 h 30 m. Dasselbe. Der Hund ist ruhig.

6 h 40 m. Der Hund wurde viel empfindsamer. Bei 5,0 cm trat ein nicht heftiger Anfall auf.

6 h 50 m. Stärker bei 5,0, Zuckungen aller Körpermuskeln.

6 h 55 m. Dasselbe bei 6,0 cm.

Digitized by Google

Die vorhergehenden Versuchsreichen sprechen zweifellos zu Gunsten der deprimirenden Wirkung des salzsauren Cocaïns auf die psychomotorischen Centra.

Wodurch sollen wir uns den offenbaren Widerspruch erklären, welcher zwischen den Erscheinungen besteht, die wir bei der allgemeinen Wirkung des Cocaïns an Thieren beobachten, wo während einer gewissen Periode Erscheinungen von Erregung, Krämpfe u. s. w. auftreten, und den Erscheinungen, die wir bei localer Anwendung des Mittels (scil. auf die psychomotorischen Centren) beobachten. Zweifellos steckt die Veranlassung der Erregung, welche sich hauptsächlich durch Zuckungen einer grossen Anzahl von Muskeln ausdrückt, in irgend einem anderen Theile, nur nicht in den psychomotorischen Centren, was klar aus unseren Versuchen hervorgeht; eine Antwort darauf finden wir zum Theil in den oben erwähnten Versuchen von Danini und Anrep, welche für die Ursache der Krämpfe die Reizung der Medulla oblong. halten.[1]) Nur durch detaillirte Bearbeitung der Frage wird man befriedigend alle durch Cocaïnvergiftung hervorgerufenen Erscheinungen erklären können. Sie sind so weit complicirt, dass man sich, um dieselben zu erklären, nicht auf irgend welchen gemeinsamen Grund beschränken kann.

Bevor ich schliesse, spreche ich in kurzen Worten eine Vermuthung aus, zu welcher mich meine Versuche gebracht haben. Wenn diese Vermuthung experimentell bestätigt werden sollte, so kann sie einigen Nutzen bringen bei der Entscheidung vieler Streitfragen in der Nervenphysiologie. Im Cocaïn, wie wir gesehen haben, besitzen wir ein Mittel, welches das Nervensystem anästhesirt und seine Function deprimirt. Diese Anästhesie dauert einige Zeit an und kehrt darauf zur Norm zurück. Auf diese Weise können wir, indem wir das Cocaïn auf verschiedene Theile des Centralnervensystems anwenden, uns eine gewisse Vorstellung von der Function dieser letzteren machen, und zwar auf dem Wege der Exclusion (da das Cocaïn die Function herabsetzt); auch kann man die betreffenden Theile des Centralnervensystems in demselben Versuche wiederholt der Cocaïnwirkung unterziehen. Dieser letztere Umstand ist dem Experimentator besonders werth und wichtig, denn er wird die Möglichkeit der Controle und der Vergleichung in seinen Händen haben. Diese namentlich bieten andere vorgeschlagene Methoden nicht, z. B. die von

1) Leider wurden keine Versuche mit Durchschneidung des Gehirns an der Medulla oblong. angestellt. Wenn sich dabei Krämpfe eingestellt hätten, so wäre es vollständig klar, dass alles auf der Reizung der Medulla oblong. beruht.

Digitized by Google

Beaunis[1]) (Lösungen von Aetzkali und Natron), und die von Nothnagel[2]) (Chromsäure), welche die Gehirnsubstanz definitiv zerstören. Leider gestattet mir der Mangel an Zeit nicht, mich mit dieser Frage weiter zu beschäftigen, weshalb ich mir erlaube, vorläufig nur meine Vermuthung auszusprechen, als deren Basis die oben angeführten Versuchsreihen dienen mögen.

1) Gaz. méd. de Paris. 1872.
2) Virchow's Archiv. 57. Bd. 1873.

Digitized by Google

VII.

Ueber Stickstoffausscheidung bei antipyretischer Fieberbehandlung.

Von

L. Riess.

Wie die meisten therapeutischen Methoden, welche allgemeine Anwendung finden, so hat auch die seit mehreren Jahrzehnten wieder in die Medicin eingeführte und in grösstem Maassstabe erprobte antipyretische Methode der Fieberbehandlung ihren Werth durch die empirische Erfahrung erhalten. Diese allein hat auch weiter über ihre Bedeutung zu entscheiden; diese allein könnte sie eventuell wieder verdrängen. Die von theoretischen Ueberlegungen ausgehenden Untersuchungen über die Wirkung der Methode auf einzelne das Fieber betreffende pathologische Vorgänge im Organismus können wir a posteriori die Bedingungen und die Art der Einwirkung der Behandlung unserem Verständniss näher zu bringen suchen.

Damit soll der Werth solcher Untersuchungen nicht verkleinert werden. Im Gegentheil haben wir gerade von ihnen noch manche Aufklärung über die uns in vielen Beziehungen dunklen Vorgänge des Fiebers zu erwarten.

Besonders von dem Standpunkt aus, den ich mit vielen anderen Beobachtern von jeher eingenommen habe, welcher nämlich in der Temperatursteigerung zwar das Hauptsymptom, aber nicht das Wesen des Fiebers sieht, war es von vornherein dringend geboten, ausser der im Allgemeinen als Maassstab geltenden Controle der Körpertemperatur auch die anderen bekannten wichtigen Fiebersymptome in ihrem Verhalten gegenüber guten antipyretischen Methoden, von denen ein günstiger Einfluss auf den Verlauf fieberhafter Erkrankungen beobachtet wird, zu untersuchen.

Naturgemäss wird dabei die Aufmerksamkeit besonders auf die seit längerer Zeit bekannte Steigerung gewisser wichtiger Excretionen im fieberhaften Organismus gelenkt, vor Allem die

Digitized by Google

Stickstoffausfuhr, aus welcher wir auf einen im Fieber gesteigerten Eiweisszerfall zu schliessen gewöhnt sind und von der die Meisten einen grossen Theil der durch das Fieber gesetzten Gefahren ableiten. Dementsprechend ist auch eine Reihe von Untersuchungen über den Einfluss antipyretischer Methoden auf die Stickstoffausscheidung des fiebernden Organismus bekannt geworden.

Es war a priori zu erwarten, dass gleichzeitig mit der Temperaturherabsetzung und der Verbesserung des Kräftezustandes und Allgemeinbefindens auch eine Ermässigung der fieberhaften Steigerung der N-Ausfuhr sich als Folge der antipyretischen Einwirkung ergeben würde. Wenn nun auch ein Theil der neueren Untersuchungen dieses Ergebniss lieferte, so stehen ihnen doch andere mit entgegengesetztem Resultat gegenüber; und auch erstere sind zum Theil derart, dass ihre Beweiskraft nicht unzweifelhaft erscheint. So will ich in Bezug auf Arbeiten, die den fiebernden Menschen behandeln, anführen, dass z. B. Barth[1]) und Schröder[2]) bei einigen Typhen nach kalten Bädern, Sassetzki[3]) bei Typh. exanthemat. und Recurrens nach kalten Bädern, Chinin und Natr. salicylic., endlich neuerdings Müller[4]) bei einem und Engel[5]) bei 2 Fällen von Ileotyph. nach Antipyrin eine Verminderung des N, resp. des Harnstoffes im Urin, zum Theil auch in den Fäces nachwiesen; dass dagegen z. B. Bartels[6]) bei Typhus unter Kaltwasserbehandlung den Harnstoff vermehrt fand, Unruh[7]) einen sehr wechselnden Einfluss des Chinin auf den Eiweisszerfall angiebt, und Bauer und Künstle[8]) bei einigen Typhen nach kühlen Bädern, Chinin und Natr. salicylic. eine geringe Vermehrung der N-Ausscheidung constatirten. — Aehnlich verhält es sich mit den Angaben über die Wirkung von Antipyreticis auf den N-Umsatz bei Gesunden, resp. Thieren, unter denen z. B. Wolfsohn[9]) nach Natr. salicylic. bei Hunden eine Steigerung, Umbach[10]) ganz kürzlich nach Antipyrin beim fieberlosen Menschen eine Herabsetzung des Eiweisszerfalles fand. — Dabei muss hervorgehoben werden, dass in den meisten dieser Versuche die Anwendung der antipyretischen

1) Dissertation. Dorpat 1866.
2) Deutsches Archiv für klin. Medicin. VI. Bd. S. 385. 1869.
3) Virchow's Archiv. 94. Bd. S. 485. 1883.
4) Centralblatt f. klin. Medicin. 1884. Nr. 36.
5) Mittheil. aus der Würzburger med. Klinik. II. Bd. S. 93. 1886.
6) Greifswald. medic. Beiträge. III. Bd. 1865.
7) Virchow's Archiv. 48. Bd. S. 227.
8) Deutsches Archiv f. klin. Medicin. XXIV. Bd. S. 53. 1879.
9) Dissertation. Königsberg 1876.
10) Dieses Archiv. XXI. Bd. S. 161. 1888.

Digitized by Google

Mittel eine nur kurze und wenig energische war; so wurden oft nur wenige kalte Bäder täglich, vom Chinin nur 0,6 pro dosi, vom Antipyrin nur 4,0 oder 2,0 pro die gegeben und Aehnliches, so dass bei den Fiebernden öfters trotz Antipyrese die Temperatur den grösseren Theil des Tages stark erhöht blieb.

Unter solchen Umständen halte ich es für werthvoll, als neuen Beitrag zu dieser wichtigen Frage die Resultate von Untersuchungen über die Veränderung des N-Umsatzes bei antipyretischer Behandlung mitzutheilen, die ich im vergangenen Herbst und Winter in Gemeinschaft mit Herrn Dr. H. Hochhaus an einer Reihe von Kranken des Berliner städtischen allgemeinen Krankenhauses ausgeführt habe. [1])

Zum Gegenstand der Untersuchungen wurden, wie für den vorliegenden Zweck fast nothwendig ist, Typhuskranke gewählt. Die Auswahl der betreffenden Kranken ist eine schwierige: auf der einen Seite müssen dieselben, bei sicherer Diagnose, sich in einem so frühen Stadium befinden, dass eine längere Reihe (meist 9) gleichmässiger Fiebertage vorauszusehen ist; auf der anderen Seite müssen alle schwereren Symptome, welche eine gleichmässige Ernährung, gleichmässig ruhiges Verhalten, exactes Sammeln der Excrete und Aehnliches erschweren oder unmöglich machen würden, wie Delirien, stärkere Diarrhöen u. s. w. fehlen.

Es erklärt sich aus diesen Schwierigkeiten, dass im Verlauf mehrerer Monate nur 9 zu diesem Zweck geeignete Krankenhauspatienten sich fanden, und dass auch von diesen bei einigen infolge eines unerwartet frühen definitiven Temperaturabfalles die Beobachtung gestört wurde. Doch sind auch letztere für die zu behandelnde Frage, wenigstens theilweise, zu verwerthen, wie unten ausgeführt werden wird.

Der Beobachtungsmodus wurde in allen Fällen so durchgeführt, dass nach einer Periode von einigen (meist 3) fieberhaften Tagen die antipyretische Periode (meist wieder 3 Tage) eingeleitet und nach ihr durch dieselbe Anzahl fieberhafter Tage die Untersuchung fortgesetzt wurde. Das Mittel der N-Zahlen der antipyretischen Periode wurde dann meist mit dem Durchschnitt der vor und hinter ihr liegenden Fiebertage verglichen. Auf diese Weise gleicht sich grösstentheils der Fehler aus, den das Schwanken, welches die spontane N-Curve im Typhusverlauf zeigt, verursachen könnte. Uebri-

1) Eine kurze Angabe über diese Resultate wurde im April d. J. dem 5. Congress für innere Medicin, dem ich persönlich nicht beiwohnen konnte, zur Verlesung eingesendet.

Digitized by Google

gens waren diese Schwankungen bei den wohlgelungenen Fällen, die frühzeitig (meist am 6. Tage) in Beobachtung kamen und während der Untersuchung auf gleichmässiger Akme sich befanden, meist, wie die Zahlen ergaben, keine allzu grossen.

Das Verhalten und die Nahrung der Kranken wurden selbstverständlich in peinlicher Constanz erhalten. In erster Beziehung erwähne ich nur, dass sämmtliche Kranke in Einzelzimmern lagen und dauernd von bestimmten, oft controlirten Wärtern überwacht wurden. — Zur Nahrung wurde vorwiegend Milch, neben einigen Eiern, gegeben. Abgesehen davon, dass diese Nahrung von den meisten Typhuskranken gut genommen wird, haben neuere Untersuchungen (Hösslin[1]), Sassetzki l. c.) gezeigt, dass sie vom Fiebernden sehr gut (beinahe ebenso gut wie vom Gesunden) assimilirt wird. Ferner stellt die Milch, namentlich eine aus dem grossen Gemenge einer regelmässigen Krankenhauslieferung stammende, eine in Bezug auf den N-Gehalt besonders constante Nahrung dar. Es konnte daher, bei der durch alle Fälle fortlaufenden Constanz der täglichen Menge, auch von einer regelmässigen N-Bestimmung der Nahrung Abstand genommen werden. Entsprechend ihrer jugendlichen und kräftigen Constitution erhielten die (sämmtlich männlichen) Versuchspersonen pro die 2 Liter Milch; daneben ohne Ausnahme 2 Eier, 600 ccm Bouillon, 750 ccm Sodawasser und 150 ccm Rothwein, Alles in vorschriftsmässiger Weise über den Tag vertheilt. — Die nicht unbeträchtliche Menge des in dieser Diät enthaltenen N erklärt auch zum Theil die bei einigen der folgenden Fälle anzuführenden auffallend hohen Zahlen der N-Ausfuhr.

Zur N-Bestimmung wurde, auf den freundlichen Rath des Herrn N. Zuntz, die vorzügliche von Kjeldahl[2]) angegebene und von Pflüger und Bohland[3]) modificirte Methode benutzt. Dieselbe besteht bekanntlich in längerem Kochen der N-haltigen Substanz mit rauchender Schwefelsäure, Hinzufügen von Natronlauge, Ueberdestilliren des gebildeten Ammoniak in vorgelegte Schwefelsäure und Titrirung der letzteren. Die Methode, welche Herr Dr. Hochhaus in allen Fällen mit grösster Exactheit ausführte, ergab auch hier bei Control- und Doppelbestimmungen sehr genaue Zahlen; nur kann darauf aufmerksam gemacht werden, dass dieselbe oft recht zeitraubend ist, da, wenigstens für die Excrete des Typhuskranken,

1) Virchow's Archiv. 89. Bd. S. 95 und 303. 1882.
2) Zeitschr. f. analyt. Chemie. XXII. Bd. S. 366.
3) Pflüger's Archiv. XXXV. Bd. S. 454 und XXXVI. Bd. S. 102.

Digitized by Google

das bis zur Entfärbung fortzusetzende Kochen mit Schwefelsäure meist lange Zeit (bei den vorliegenden Fällen im Durchschnitt 7—8 Stunden, oft bedeutend länger) in Anspruch nimmt.

Ausser im Urin wurde der N in den Fäces bei dem einen Fall (Vanselow) regelmässig täglich bestimmt. Die Einzelbestimmungen gaben für den relativen N-Gehalt derselben, sowohl in der fieberhaften wie in der antipyretischen Periode (permanente Bäder), ziemlich nahe liegende Zahlen: so betrug für 100 g Fäces der N-Gehalt im Durchschnitt aus 3 Tagen vor den Bädern 0,497, während derselben 0,585 und nach ihnen 0,474 g [1]); und im Durchschnitt aus der ganzen Versuchsreihe 0,5186 g. — Für die übrigen Fälle erwies sich, bei der Umständlichkeit der Bestimmungen, aus äusseren Gründen eine tägliche N-Untersuchung der Fäces als nicht möglich; ich griff daher zu dem Aushülfemittel, hier den N-Gehalt aus dem Gewicht der Fäces nach der oben genannten Procentzahl zu berechnen. Einzelne Bestimmungen ergaben bei den betreffenden Fällen stets einen dieser Zahl sehr nahe liegenden Werth, auch waren die Fäces bei sämmtlichen Kranken ausnahmslos von gleicher breiiger Consistenz. Ich glaube daher, dass diese Berechnung keinen grösseren Fehler mit sich führen kann. — In den einzelnen Tabellen ist neben dem Gesammtstickstoff der im Urin allein enthaltene N stets angegeben, es ist dies auch besonders deshalb geschehen, weil die Stuhlentleerungen, wenn auch niemals diarrhoisch, doch in der Menge oft sehr stark wechselten, mitunter auch Tage lang ausblieben, so dass die theoretische Abgrenzung der dem Stoffwechsel nach den einzelnen Tagen zugehörenden Fäcalmengen oft schwierig ist. — Uebrigens ergeben die Zahlen, dass bei Einrechnung oder Fortlassen das Fäcal-N das Verhältniss der Ausscheidung meist in nur geringem Sinn wechselt.

Von antipyretischen Methoden sollte eine durch ein innerliches Mittel und eine durch abkühlende Bäder wirkende geprüft werden. Und zwar wurde zu ersterer das Antipyrin, welches seit seiner Einführung infolge der Schnelligkeit und Annehmlichkeit seiner Wirkung die übrigen internen Antipyretica zum Theil verdrängt hat, und als Muster letzterer Kategorie die von mir seit langer Zeit als besonders wirkam erprobte Anwendung permanenter lauwarmer Bäder von 25° R. [2]) gewählt. — Die Anwendung beider Methoden

1) Diese Zahlen stimmen übrigens nicht mit den Angaben von Sassetzki (l. c.) über die Abnahme des N-Verlustes in den Fäces bei antipyretischer Behandlung.

2) Vgl. Riess, Centralblatt f. d. medic. Wissensch. 1880. Nr. 30; Deutsche medic. Wochenschr. 1881. Nr. 20; Verhandl. d. I. Congresses f. innere Med. S. 95.

Digitized by Google

geschah während der Versuchstage in der von mir grundsätzlich auch bei der praktischen Fieberbehandlung geübten energischen Form, welche den Zweck einer möglichst dauernden Herabdrückung der Temperatur verfolgt. Es wurde bei stündlichen Messungen die entsprechende Antipyrindose resp. der Anfang des Bades angeordnet, sobald die Temperatur in rect. 38,5 ° überstieg, und letzteres beendet, sobald dieselbe unter 37,5 ° gesunken war.

Auf die Antipyrinbehandlung beziehen sich 5, auf die Bäderbehandlung 4 der vorliegenden Fälle. Von ersteren verliefen 3 (an 2 Patienten angestellte) Untersuchungsreihen in Bezug auf die Constanz der Temperatursteigerungen vor und nach der antipyretischen Einwirkung exact und gaben schlagende Zahlen; die übrigen wurden durch ein zu frühes Nachlassen der Fieberhöhe mehr oder weniger gestört. Ebenso waren von den mit Bädern behandelten Fällen 3 von unzweifelhaftem, der 4. von complicirtem Verlauf.

Im Uebrigen ist den Tabellen, die ich folgen lasse, nicht viel zur Erklärung hinzuzufügen nöthig. — Die klinischen Erscheinungen der Fälle boten keine Besonderheiten und sind daher nicht angeführt.

Als Hauptergebniss der Untersuchungen stellt sich, entgegen den bisherigen Mittheilungen und auch entgegen den von mir a priori gehegten Erwartungen, für den N-Wechsel im Typhusfieber ein Gegensatz zwischen der Beeinflussung durch Antipyrin und derjenigen durch Bäder heraus.

1. Antipyrinbehandlung.

1. Fall.

Noack, 21 Jahre; Ileotyphus. Bei diesem Kranken konnten zwei Untersuchungsreihen angestellt werden. Beginn der 1. Reihe am 6., der 2. am 17. Krankheitstage (hierzu Tabelle I und II, S. 136—139).

2. Fall.

inger, 22 Jahre; Ileotyphus. Beginn der Bestimmungen am 6. Krankheitstage. Die Fäces konnten bei diesem Kranken nicht regelmässig gewogen werden (hierzu Tabelle III, S. 130 u. 140).

Die folgenden beiden Fälle verliefen weniger nach Wunsch als die vorigen, indem schon während der Bestimmungstage der definitive Fieberabfall eintrat, die am 3. antipyretischen Tage zur Herabdrückung der Temperatur nöthige Antipyrinmenge nur klein (2,0) war und die Temperatur nach Aussetzen des Mittels wenig oder gar nicht wieder stieg. Der Ausschlag der N-Verminderung war in dem 2. derselben auch geringer als in den vorigen Fällen. — Trotzdem behalten die Fälle ihre Bedeutung, und ich halte deren Mittheilung nicht für werth-

Digitized by Google

los. Es ist nämlich zu bedenken, dass nach bekannten Erfahrungen in cyklischen fieberhaften Krankheiten, namentlich auch bei dem Typhus, die Harnstoffausscheidung im Urin bei und nach der Temperaturkrise beträchtlich zuzunehmen pflegt. Diese Vermehrung ist bei beiden Fällen zum Theil in die Zeit der Antipyrinverabreichung zu verlegen, ein Umstand, der hier der antipyretischen N-Verminderung entgegenwirken musste und durch welchen daher die Bedeutung des negativen Ausschlages, der übrigens bei dem Fall Kosel noch immer ein recht beträchtlicher war, erhöht wird. — Dem Zweifel über die Bedeutung der N-Zahlen in den auf die Antipyrinperiode folgenden (wenig oder gar nicht fieberhaften) Tagen kann man entgehen, indem man in diesen Fällen die antipyretische Periode nur mit den vorhergegangenen Fiebertagen vergleicht.

3. Fall.

Kosel, 30 Jahre; Ileotyphus. Beginn der Bestimmungen am 9. Krankheitstage (hierzu Tabelle IV, S. 141 u. 142).

Vergleicht man in vorstehendem Fall, wie bei den früheren, die Antipyrintage mit der Summe der übrigen Bestimmungstage, so erhält man:

	Urin	Urin + Fäces
Durchschnittl. N-Menge für die 6 Tage ohne Antipyrin	19,61 g	22,03 g
Durchschnittl. N-Menge f. d. 3 Antipyrintage	16,62 =	17,91 =
= Differenz für die =	— 2,99 =	— 4,12 =
d. i. Verminderung um	15,2 Proc.	18,7 Proc.

Hält man dagegen, was beweisender ist, die Antipyrintage nur mit den voraufgehenden Fiebertagen zusammen, so ist:

	Urin	Urin + Fäces
die N-Verminderung in den Antipyrintagen	3,80 g	5,88 g
d. i.	18,6 Proc.	24,7 Proc.

4. Fall.

Bettin, 27 Jahre; Ileotyphus. Beginn der Bestimmungen am 6. Krankheitstage (hierzu Tabelle V, S. 143 u. 144).

Bei Vergleichung der Antipyrintage mit sämmtlichen Beobachtungstagen ergiebt sich:

	Urin	Urin + Fäces
Durchschnittl. N-Menge für die 5 Tage ohne Antipyrin	19,10 g	19,77 g
Durchschnittl. N-Menge f. d. 3 Antipyrintage	17,22 =	17,60 =
= Differenz für die =	— 1,88 g	— 2,17 g
d. i. Verminderung um	9,8 Proc.	11,0 Proc.

Dagegen bei Vergleichung mit den voraufgehenden Fiebertagen:

	Urin	Urin + Fäces
N-Verminderung in den Antipyrintagen	2,14 g	2,53 g
d. i.	11,1 Proc.	12,6 Proc.

Digitized by Google

Noch complicirter und daher in der Deutung schwieriger ist ein 5. Fall (23jähriger Typhus; Beginn der Bestimmungen am 9. Krankheitstage), bei welchem zunächst auch nach dem Aussetzen des Antipyrin nur noch geringe Temperatursteigerungen in den nächsten beiden Tagen auftraten und ausserdem schon während der Antipyrinperiode starke Verstopfung eintrat, die auch in den folgenden Tagen hartnäckig fortbestand. Ausser der kritischen Harnstoffvermehrung, die auch hier in der antipyretischen Periode mitwirkte, ist daher in diesem Falle wohl auch eine unter dem Einfluss der Verstopfung eintretende Zunahme des N-Gehaltes des Urins anzunehmen; ferner fehlt die Einrechnung des Fäcal-N während der Antipyrintage zum Theil, während der folgenden Tage ganz, und es kann somit nicht Wunder nehmen, wenn der Vergleich des N-Durchschnittes in Urin + Fäces während der Antipyrinbehandlung nur eine schwache Verminderung (2,5 Proc.) gegen die übrigen Bestimmungstage zeigt.

Es sei für sämmtliche vorigen Fälle noch bemerkt, dass die in den Versuchstagen mit dem Antipyrin selbst eingeführte kleine N-Menge dem negativen Ausschlage der N-Zahlen in geringem Grade entgegenzuwirken geeignet ist. Die Menge würde nach der Knorrschen Berechnung für die höchste Tagesdose (10 g Antipyrin) 1,49 g N betragen.

Somit ist aus den geschilderten Fällen zu schliessen, dass durch längere und energische Darreichung von Antipyrin, welche mehrere Tage hindurch die Temperatur continuirlich herabsetzt, bei im Uebrigen unter constanten Bedingungen stehenden Typhuskranken die N-Ausfuhr beträchtlich vermindert zu werden pflegt, und zwar nach den zuverlässigsten unter obigen Fällen um 15 bis 30 Proc. Es stimmt dies mit den von Engel (l. c.) gegebenen Zahlen (16—25 Proc.) gut überein.

II. Behandlung mit permanenten Bädern (25° R.)

Die Anwendung der permanenten Bäder brachte keinerlei Schwierigkeiten für die Bestimmungsreihen mit sich; die Kranken waren entweder von Hause aus so wenig benommen oder wurden, wie gewöhnlich, unter dem Einfluss der Bäder so schnell von freierem Sensorium, dass auch während des Badeaufenthaltes das Sammeln von Urin und Fäces, die gleichmässige Ernährung u. s. w. ohne jeden Fehler möglich war.

6. Fall.

Vanselow, 19 Jahre; Ileotyphus. Beginn der Bestimmungen am 8. Krankheitstage (hierzu Tabelle VI, S. 145 u. 146).

Digitized by Google

7. Fall.

Lange, 41 Jahre; Ileotyphus. Beginn der Bestimmungen am 6. Krankheitstage (hierzu Tabelle VII, S. 147 u. 148).

Beide vorigen Fälle fieberten während der ganzen Versuchszeit continuirlich und zeigten vortreffliche Einwirkung der 3tägigen Badebehandlung auf die Temperatur, dabei in demselben Zeitraum eine übereinstimmende, recht beträchtliche Zunahme der N-Ausfuhr. Dieselbe, nur geringer, ergab der folgende, im Uebrigen auch vorschriftsmässig verlaufende Fall.

8. Fall.

Barsch, 21 Jahre; Ileotyphus. Beginn der Bestimmungen am 5. Krankheitstage (hierzu Tabelle VIII, S. 149 u. 150).

Der letzte Fall endlich zeigte zwar eine ausserordentlich starke Steigerung der N-Ausfuhr während der Badeperiode; doch bleibt, da hier wieder schon während derselben Zeit die Entfieberung eintrat, es zweifelhaft, wie weit der antipyretische Eingriff als Ursache anzusehen ist. Die erforderlichen Badezeiten waren nur von kürzerer Dauer; nach dem Aussetzen der Bäder stieg die Temperatur nur an 2 Tagen noch ganz mässig. Es ist daher wahrscheinlich, dass wenigstens ein Theil der N-Vermehrung auf Rechnung der kritischen Erscheinungen zu setzen ist.

9. Fall.

Menz, 23. Jahre; Ileotyphus. Beginn der Bestimmungen am 9. Krankheitstage (hierzu Tabelle IX, S. 151 u. 152).

Nimmt man zum Vergleich mit den Badetagen alle übrigen Bestimmungstage, so erhält man hier:

	Urin	Urin + Fäces
Durchschnittl. N-Menge für die 2 Badetage .	22,83 g	24,71 g
= = = = 7 Tage ohne Bäder	16,40 =	18,03 =
Durchschnittl. Differenz für die Badetage .	+ 6,43 g	+ 6,68 g
d. i. Vermehrung um	39,2 Proc.	37,0 Proc.

Vergleicht man nur die den Bädern voraufgegangenen Tage, so ist:

	Urin	Urin + Fäces
die durchschnittl. N-Vermehrung f. d. Badetage	5,83 g	5,07 g
d. i.	34,3 Proc.	25,8 Proc.

Es ergeben nach Allem die vorigen Fälle, dass gleichzeitig mit der Herabsetzung der Temperatur des Typhuskranken durch eine andauernde Oberflächenabkühlung in Form von Bädern, im Gegensatz zur Antipyrinwirkung, eine Vermehrung der N-Ausscheidung eintritt, die bisweilen nur schwach ist, oft beträchtlich werden kann (in den zweifellosen unter obigen Fällen von 3 bis zu 13 Proc. wechselte).

Digitized by Google

Tabelle I.

Noack. 1. Reihe.

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
19.—20. Oct. 1885	6.	12 h 39,6° 8 h 40,1° 4 h 40,2° 2 h 39,9° 10 h 40,0° 6 h 40,2° 4 h 40,3° 12 h 40,0° 8 h 39,4° 6 h 40,2° 2 h 40,3° 10 h 39,5°		Pro die 2 Eier, 2000 ccm Milch, 600 ccm Bouillon, 750 ccm Sodawasser, 150 ccm Rothwein	57,700	280	950	1026	20,22		21,67	
20.—21. Octbr.	7.	12 h 39,4° 8 h 40,2° 4 h 39,9° 2 h 39,9° 10 h 40,2° 6 h 40,1° 4 h 39,8° 12 h 40,1° 8 h 39,5° 6 h 40,3° 2 h 39,8° 10 h 39,2°			50,100	400	610	1024,5	11,97	17,16	14,05	19,73
21.—22. Octbr.	8.	12 h 39,6° 8 h 40,2° 4 h 40,2° 2 h 39,7° 10 h 40,1° 6 h 40,0° 4 h 39,8° 12 h 40,5° 8 h 39,5° 6 h 40,0° 2 h 40,5° 10 h 39,4°			58,800	550	1040	1023	20,61		23,46	
22.—23. Octbr.	9.	12 h 39,9° ** 8 h 37,6° 4 h 38,3° ** 1 h 38,4° ** 9 h 37,9° 5 h 37,6° 2 h 37,9° * 10 h 38,2° ** 6 h 37,2° 3 h 37,2° 11 h 37,6° 7 h 37,0° 4 h 36,7° 12 h 37,5° 8 h 36,8° 5 h 36,6° 1 h 37,2° 9 h 37,5° 6 h 37,0° 2 h 37,5° 10 h 37,7° 7 h 37,0° 3 h 37,8° 11 h 38,1° **	*Antipyrin* bei ** 2,0 bei * 1,0 in Summa 11,0		57,800	1100	1040	1020,5	16,93		23,33	

Digitized by Google

23.—24. Octbr.	10.	12 h 37,9°	8 h 37,7°	4 h 37,5°	*Antipyrin* bei ** 2,0 in Summa 12,0	57,950	220	760	1025	16,00	16,29	17,28	18,85
		1 h 37,7°	9 h 37,5°	5 h 37,5°									
		2 h 37,8°	10 h 37,7°	6 h 37,8°									
		3 h 38,5° **	11 h 38,2° **	7 h 37,8°									
		4 h 38,2° **	12 h 37,5°	8 h 37,9°									
		5 h 37,3°	1 h 37,4°	9 h 38,4° **									
		6 h 38,0° **	2 h 37,3°	10 h 38,3° **									
		7 h 37,6°	3 h 37,4°	11 h 37,9°									
24.—25. Octbr.	11.	12 h 37,3°	8 h 37,4°	4 h 37,9°	*Antipyrin* bei ** 2,0 in Summa 8,0	58,550	—	800	1026,5	15,94		15,94	
		1 h 37,2°	9 h 37,2°	5 h 37,7°									
		2 h 37,5°	10 h 38,1° **	6 h 37,6°									
		3 h 37,6°	11 h 37,7°	7 h 37,5°									
		4 h 37,8°	12 h 37,8°	8 h 37,4°									
		5 h 38,2° **	1 h 37,7°	9 h 36,7°									
		6 h 38,2° **	2 h 37,8°	10 h 36,8°									
		7 h 37,8°	3 h 38,1° **	11 h 36,9°									
25.—26. Octbr.	12.	12 h 37,7°	8 h 40,3°	4 h 39,8°		59,600	400	1260	1022	23,69		25,76	
		2 h 39,2°	10 h 40,1°	6 h 40,0°									
		4 h 39,5°	12 h 39,9°	8 h 39,7°									
		6 h 40,2°	2 h 39,6°	10 h 40,2°									
26.—27. Octbr.	13.	12 h 40,0°	8 h 40,5°	4 h 40,0°		59,300	—	1750	1020	25,39	25,41	25,39	26,96
		2 h 40,7°	10 h 40,5°	6 h 39,9°									
		4 h 40,6°	12 h 40,6°	8 h 39,8°									
		6 h 40,7°	2 h 40,4°	10 h 39,7°									
27.—28. Octbr.	14.	12 h 39,6°	8 h 40,0°	4 h 39,5°		59,550	500	1615	1021	27,14		29,72	
		2 h 40,0°	10 h 40,4°	6 h 39,3°									
		4 h 40,1°	12 h 40,2°	8 h 38,8°									
		6 h 39,9°	2 h 40,0°	10 h 39,0°									

	Urin	Urin + Fäces
Durchschnittliche N-Menge für die 6 Fiebertage	21,50 g	23,35 g
" " " 3 Antipyrintage	16,29 "	18,35 "
Durchschnittliche Differenz für die Antipyrintage	— 5,21 g	— 4,50 g
d. i. Verminderung um	24,0 Proc.	19,3 Proc.

Digitized by Google

Tabelle II.

Noack. 2. Reihe.

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
30.—31. Octbr.	17.	12 h 39,8° 8 h 39,8° 4 h 39,8° 2 h 40,0° 10 h 39,7° 6 h 39,5° 4 h 39,5° 12 h 40,0° 8 h 39,0° 6 h 40,1° 2 h 40,2° 10 h 39,2°		Pro die 2 Eier, 2000 ccm Milch, 600 ccm Bouillon, 750 ccm Sodawasser, 150 ccm Rothwein	57,500	—	2200	1015	19,25	19,51	19,25	20,16
31. Oct. bis 1. Novbr.	18.	12 h 39,5° 8 h 39,7° 4 h 38,7° 2 h 39,8° 10 h 39,0° 6 h 38,6° 4 h 39,9° 12 h 39,4° 8 h 38,5° 6 h 40,0° 2 h 38,9° 10 h 38,6°			56,600	250	1950	1016	19,77		21,06	
1.—2. Novbr.	19.	12 h 39,5° ** 8 h 37,8° 4 h 37,6° 1 h 38,4° ** 9 h 38,2° ** 5 h 37,9° 2 h 37,0° * 10 h 38,0° ** 6 h 37,8° 3 h 36,7° 11 h 37,4° 7 h 37,5° 4 h 37,2° 12 h 37,2° 8 h 37,0° 5 h 36,5° 1 h 37,0° 9 h 37,1° 6 h 36,6° 2 h 37,0° 10 h 37,0° 7 h 36,8° 3 h 37,2° 11 h 37,2°	*Antipyrin* bei ** 2,0 bei * 1,0 in Summa 9,0		55,200	—	2100	1012	15,44	14,21	15,44	14,47
2.—3. Novbr.	20.	12 h 37,3° 8 h 37,4° 4 h 37,2° 1 h 37,6° 9 h 37,5° 5 h 37,2° 2 h 37,8° 10 h 37,5° 6 h 37,0° 3 h 38,6° ** 11 h 37,7° 7 h 37,1° 4 h 38,3° ** 12 h 37,9° 8 h 37,0° 5 h 37,8° * 1 h 38,0° ** 9 h 36,8° 6 h 37,5° 2 h 37,8° ** 10 h 37,0° 7 h 37,0° 3 h 37,6° 11 h 37,4°	*Antipyrin* bei ** 2,0 bei * 1,0 in Summa 9,0		56,200	100	700	1030	12,98		13,50	

Digitized by Google

3.—4. Novbr.	21.	12 h 37,8° 2 h 38,5° 4 h 38,7° 6 h 38,9°	8 h 38,8° 10 h 39,2° 12 h 39,4° 2 h 39,5°	4 h 38,8° 6 h 38,8° 8 h 38,2° 10 h 38,4°			57,600	280	1580	1019	19,80	19,33	21,25	21,23
4.—5. Novbr.	22.	12 h 38,7° 2 h 38,9° 4 h 38,9° 6 h 39,4°	8 h 39,6° 10 h 39,8° 12 h 39,4° 2 h 39,5°	4 h 39,4° 6 h 39,3° 8 h 39,3° 10 h 40,0°			56,800	450	3200	1008	18,87		21,20	

	Urin	Urin + Fäces
Durchschnittliche N-Menge für die 4 Fiebertage	19,42 g	20,69 g
" " " " 2 Antipyrintage	14,21 "	14,47 "
Durchschnittliche Differenz für die Antipyrintage	— 5,21 g	6,22 g
d. i.	26,8 Proc.	30,6 Proc.

Zusammenstellung beider Reihen		Urin	Urin + Fäces
	Durchschnittliche N-Menge für die 10 Fiebertage	20,67 g	22,28 g
	" " " " 5 Antipyrintage . . .	15,46 "	17,09 "
	Durchschnittl. Differenz für die Antipyrintage	*— 5,21 g*	*— 5,19 g*
	d. i. Verminderung um	*25,2* Proc.	*23,3* Proc.

Tabelle III. Singer.

Datum	Krankheitstag	Temperaturen			Behandlung	Diät	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.
12.—13. Juli 1885	6.	12 h 39,5° 2 h 39,8° 4 h 39,4° 6 h 39,8°	8 h 40,0° 10 h 39,9° 12 h 39,7° 2 h 39,8°	4 h 39,6° 6 h 39,7° 8 h 39,4° 10 h 39,1°		Pro die 2 Eier, 2000 ccm Milch, 600 ccm Bouillon, 750 ccm Sodawasser, 150 ccm Rothwein	980	1029	17,44	18,49
13.—14. Juli	7.	12 h 39,8° 2 h 39,7° 4 h 39,8° 6 h 40,0°	8 h 39,8° 10 h 39,4° 12 h 38,8° 2 h 38,4°	4 h 39,1° 6 h 39,2° 8 h 38,9° 10 h 39,1°			930	1031	19,53	

Digitized by Google

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.
14.—15. Juli	8.	12 h 39,8° ** 8 h 37,7° 4 h 37,5° 1 h 38,7° * 9 h 37,4° 5 h 37,3° 2 h 38,0° * 10 h 37,2° 6 h 37,0° 3 h 37,6° 11 h 37,0° 7 h 37,0° 4 h 37,4° 12 h 36,4° 8 h 37,5° 5 h 36,7° 1 h 37,1° 9 h 37,8° 6 h 37,8° 2 h 37,6° 10 h 37,9° 7 h 38,3° ** 3 h 38,4° ** 11 h 38,1°	*Antipyrin* bei ** 2,0 bei * 1,0 in Summa 10,0		680	1042	16,09	15,81
15.—16. Juli	9.	12 h 36,5° 8 h 37,4° 4 h 37,4° 1 h 37,7° 9 h 37,3° 5 h 37,9° 2 h 37,7° 10 h 37,0° 6 h 38,5° ** 3 h 38,2° ** 11 h 36,8° 7 h 37,8° 4 h 37,7° 12 h 37,8° 8 h 37,0° 5 h 38,1° ** 1 h 38,3° ** 9 h 37,0° 6 h 37,9° 2 h 37,2° 10 h 37,0° 7 h 37,6° 3 h 37,0° 11 h 37,2°	*Antipyrin* bei ** 2,0 bei * 1,0 in Summa 8,0		710	1040	15,53	
16.—17. Juli	10.	12 h 37,4° 8 h 38,9° 4 h 38,6° 2 h 37,8° 10 h 38,6° 6 h 38,9° 4 h 38,6° 12 h 38,4° 8 h 38,5° 6 h 39,9° 2 h 38,8° 10 h 39,8°			1020	1035	18,85	18,31
17.—18. Juli	11.	12 h 39,5° 8 h 39,8° 4 h 38,5° 2 h 39,7° 10 h 39,8° 6 h 39,2° 4 h 39,6° 12 h 38,2° 8 h 39,1° 6 h 40,0° 2 h 38,2° 10 h 39,6°			1220	1026	17,76	

	Urin
Durchschnittliche N-Menge für die 4 Fiebertage	18,40 g
" " " 2 Antipyrintage	15,81 "
Durchschnittliche Differenz für die Antipyrintage	— 2,79 g
d. i. Verminderung um	15,2 Proc.

Digitized by Google

Tabelle IV. Kosel.

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
19.—20. Aug. 1885	9.	12 h 38,6° 8 h 39,7° 4 h 38,7° 2 h 39,0° 10 h 39,8° 6 h 38,5° 4 h 39,2° 12 h 38,9° 8 h 38,6° 6 h 39,4° 2 h 38,7° 10 h 39,2°		Pro die 2 Eier, 2000 ccm Milch, 600 ccm Bouillon, 750 ccm Sodawasser, 150 ccm Rothwein	60,200	950	720	1031	15,92		20,84	
20.—21. August	10.	12 h 39,5° 8 h 38,9° 4 h 39,2° 2 h 38,7° 10 h 38,8° 6 h 39,3° 4 h 38,2° 12 h 39,0° 8 h 39,1° 6 h 38,5° 2 h 39,3° 10 h 39,0°			60,600	250	940	1032	20,49	20,42	21,79	23,79
21.—22. August	11.	12 h 39,2° 8 h 39,4° 4 h 38,3° 2 h 39,5° 10 h 39,5° 6 h 39,1° 4 h 39,1° 12 h 39,1° 8 h 38,2° 6 h 39,6° 2 h 38,6° 10 h 37,9°			60,380	350	2100	1015	16,32		18,13	
22.—23. August	12.	12 h 38,0° 8 h 39,0° 4 h 38,0° 2 h 38,3° 10 h 39,1° 6 h 38,4° 4 h 39,2° 12 h 39,0° 8 h 38,1° 6 h 39,3° 2 h 37,8° 10 h 37,7°			58,470	1050	2150	1010	28,96		34,40	
23.—24. August	13.	12 h 38,0° 8 h 38,2° 4 h 37,6° 1 h 9 h 37,8° 5 h 37,0° 2 h 38,5° ** 10 h 38,3° ** 6 h 36,4° 3 h 37,6° 11 h 38,4° ** 7 h 36,4° 4 h 37,0° 12 h 37,7° 8 h 36,3° 5 h 36,6° 1 h 37,6° 9 h 36,2° 6 h 36,5° 2 h 37,6° 10 h 36,0° 7 h 36,7° 3 h 37,8° 11 h 36,6°	*Antipyrin* bei ** 2,0 in Summa 6,0		57,450	450	1700	1012	16,30		18,64	

Digitized by Google

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
24.—25. August	14.	12 h 36,3° 8 h 36,8° 4 h 36,8° 1 h 36,6° 9 h 36,7° 5 h 36,3° 2 h 37,2° 10 h 37,2° 6 h 36,4° 3 h 37,6° 11 h 37,1° 7 h 36,4° 4 h 38,1° ** 12 h 37,4° 8 h 36,6° 5 h 37,7° 1 h 37,8° 9 h 36,9° 6 h 37,5° 2 h 38,2° ** 10 h 37,0° 7 h 37,4° 3 h 37,4° 11 h 37,0°	*Antipyrin* bei ** 2,0 in Summa 4,0		57,600	250	1340	1021	17,73	16,62	19,02	17,91
25.—26. August	15.	12 h 37,2° 8 h 36,8° 4 h 37,5° 1 h 37,5° 9 h 37,0° 5 h 37,7° 2 h 37,6° 10 h 36,9° 6 h 37,9° 3 h 37,8° 11 h 37,0° 7 h 37,6° 4 h 38,5° ** 12 h 37,2° 8 h 37,4° 5 h 37,8° 1 h 37,3° 9 h 37,0° 6 h 37,3° 2 h 37,2° 10 h 36,8° 7 h 37,2° 3 h 37,4° 11 h 37,8°	*Antipyrin* bei ** 2,0 in Summa 2,0		57,600	50	2010	1014	15,82		16,08	
26.—27. August	16.	12 h 37,6° 8 h 37,5° 4 h 37,0° 2 h 37,8° 10 h 37,5° 6 h 36,7° 4 h 38,1° 12 h 37,4° 8 h 36,9° 6 h 37,6° 2 h 37,3° 10 h 36,7°			56,600	50	3150	1012	20,73	17,98	20,99	18,49
27.—28. August	17.	12 h 37,6° 8 h 37,0° 4 h 36,8° 2 h 37,2° 10 h 37,0° 6 h 36,7° 4 h 37,1° 12 h 37,2° 8 h 36,6° 6 h 37,4° 2 h 37,0° 10 h 36,4°			56,500	150	2500	1012	15,23		16,00	

Digitized by Google

Tabelle V. Bettin.

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
21.—22. Aug. 1885	6.	12 h 39,2° 8 h 39,6° 4 h 39,1° 2 h 39,6° 10 h 39,7° 6 h 39,0° 4 h 39,4° 12 h 39,9° 8 h 38,7° 6 h 39,5° 2 h 39,2° 10 h 38,6°		Pro die 2 Eier, 2000 ccm Milch, 600 ccm Bouillon, 750 ccm Sodawasser, 150 ccm Rothwein	63,600	—	940	1035	23,11	19,36	23,11	20,13
22.—23. August	7.	12 h 39,0° 8 h 39,2° 4 h 38,1° 2 h 39,1° 10 h 39,1° 6 h 38,8° 4 h 38,9° 12 h 38,8° 8 h 38,5° 6 h 39,4° 2 h 38,3° 10 h 37,7°			63,500	230	1000	1028	14,84		16,03	
23.—24. August	8.	12 h 38,6° 8 h 38,9° 4 h 38,2° 2 h 39,2° 10 h 38,4° 6 h 38,3° 4 h 39,7° 12 h 38,0° 8 h 37,9° 6 h 39,3° 2 h 38,2° 10 h 38,0°			63,250	200	1300	1018	20,13		21,17	
24.—25. August	9.	12 h 38,8° ** 8 h 38,2° ** 4 h 36,8° 1 h 38,4° ** 9 h 37,6° 5 h 36,5° 2 h 37,5° 10 h 37,0° 6 h 36,9° 3 h 36,4° 11 h 36,4° 7 h 37,2° 4 h 36,2° 12 h 36,0° 8 h 37,5° 5 h 35,9° 1 h 37,5° 9 h 37,6° 6 h 36,4° 2 h 38,4° ** 10 h 37,4° 7 h 38,2° ** 3 h 37,1° 11 h 37,1°	*Antipyrin* bei ** 2,0 in Summa 10,0		62,550	—	1000	1021	14,42		14,42	

Digitized by Google

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
25.—26. August	10.	12 h 37,6° 8 h 36,5° 4 h 37,4° 1 h 38,4° ** 9 h 36,6° 5 h 37,0° 2 h 38,1° ** 10 h 36,7° 6 h 36,8° 3 h 37,1° 11 h 36,9° 7 h 36,5° 4 h 37,1° 12 h 37,2° 8 h 36,5° 5 h 36,8° 1 h 37,6° 9 h 36,5° 6 h 36,3° 2 h 37,8° 10 h 36,9° 7 h 36,5° 3 h 37,6° 11 h 36,6°	*Antipyrin* bei ** 2,0 in Summa 4,0		62,350	220	770	1030	19,88	17,22	21,02	17,60
26.—27. August	11.	12 h 37,0° 8 h 36,8° 4 h 36,5° 1 h 37,2° 9 h 36,9° 5 h 36,7° 2 h 37,2° 10 h 36,6° 6 h 36,8° 3 h 37,6° 11 h 36,4° 7 h 36,7° 4 h 37,5° 12 h 36,5° 8 h 36,8° 5 h 38,1° ** 1 h 36,4° 9 h 36,6° 6 h 37,5° 2 h 36,5° 10 h 36,3° 7 h 36,9° 3 h 36,6° 11 h 36,7°	*Antipyrin* bei ** 2,0 in Summa 2,0		62,600	—	1000	1030	17,36		17,36	
27.—28. August	12.	12 h 36,4° 8 h 36,8° 4 h 37,2° 2 h 37,2° 10 h 37,3° 6 h 37,1° 4 h 37,3° 12 h 36,9° 8 h 37,4° 6 h 37,3° 2 h 37,0° 10 h 37,6°			61,950	—	1950	1020	19,11	18,71	19,11	19,27
28.—29. August	13.	12 h 36,8° 8 h 37,0° 4 h 36,2° 2 h 37,1° 10 h 37,0° 6 h 36,4° 4 h 37,0° 12 h 36,4° 8 h 36,5° 6 h 37,2° 2 h 36,3° 10 h 36,5°			61,200	220	2150	1014	18,30		19,44	

Digitized by Google

Tabelle VI. Vanselow.

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
16.—17. September 1885	8.	12 h 40,2° 8 h 41,0° 4 h 40,5° 2 h 40,3° 10 h 40,6° 6 h 40,0° 4 h 40,1° 12 h 40,7° 8 h 39,9° 6 h 40,7° 2 h 39,9° 10 h 40,6°		Pro die 2 Eier, 2000 ccm Milch, 600 ccm Bouillon, 750 ccm Sodawasser, 150 ccm Rothwein	61,180	500	740	1023	15,52		17,62	
17.—18. September	9.	12 h 40,6° 8 h 40,4° 4 h 40,0° 2 h 40,4° 10 h 40,4° 6 h 40,1° 4 h 40,5° 12 h 39,9° 8 h 40,2° 6 h 40,6° 2 h 39,8° 10 h 40,1°			61,190	680	1530	1022,5	30,63	24,09	34,70	27,62
18.—19. September	10.	12 h 40,3° 8 h 40,4° 4 h 40,2° 2 h 40,5° 10 h 40,4° 6 h 40,0° 4 h 40,4° 12 h 39,9° 8 h 40,3° 6 h 40,5° 2 h 39,9° 10 h 40,1°			61,000	950	1230	1023	26,12		30,54	
19.—20. September	11.	12 h 40,6° 8 h 37,5° 4 h 37,8° 1 h 9 h 37,5° 5 h 37,3° 2 h 39,0° 10 h 39,0° 6 h 38,2° 3 h 39,2° 11 h 38,7° 7 h 39,1° 4 h 12 h 38,3° 8 h 5 h 38,6° 1 h 9 h 38,0° 6 h 38,2° 2 h 38,0° 10 h 7 h 38,0° 3 h 11 h 37,1°	Permanentes Bad (25° R.) in Summa 19 Stdn.		60,920	620	1100	1022	19,62		22,57	
20.—21. September	12.	12 h 38,0° 8 h 38,6° 4 h 1 h 38,8° 9 h 5 h 38,4° 2 h 10 h 37,9° 6 h 3 h 38,2° 11 h 7 h 38,1° 4 h 12 h 38,2° 8 h 5 h 37,5° 1 h 37,5° 9 h 37,9° 6 h 38,6° 2 h 38,2° 10 h 7 h 38,6° 3 h 38,9° 11 h 38,0°	Permanentes Bad in Summa 19 Stdn.		60,700	410	2260	1018	31,96	30,00	34,85	32,48

Digitized by Google

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
21.—22. September	13.	12 h — 1 h 37,9° — 2 h — 3 h 38,0° — 4 h — 5 h 37,5° — 6 h 38,3° — 7 h 38,9° — 8 h — 9 h 38,8° — 10 h 38,6° — 11 h 38,8° — 12 h 38,5° — 1 h 38,0° — 2 h — 3 h 37,5° — 4 h 38,0° — 5 h 38,4° — 6 h 39,1° — 7 h — 8 h 37,9° — 9 h — 10 h 37,0° — 11 h 37,6°	Permanentes Bad in Summa 12 Stdn.		59,200	280	3310	1015	38,42		40,02	
22.—23. September	14.	12 h 38,6° — 2 h 39,1° — 4 h 40,0° — 6 h 40,7° — 8 h 40,3° — 10 h 40,5° — 12 h 40,6° — 2 h 40,5° — 4 h 40,5° — 6 h 40,4° — 8 h 40,2° — 10 h 40,3°			59,900	200	2200	1015,5	31,29		32,74	
23.—24. September	15.	12 h 40,4° — 2 h 40,5° — 4 h 40,5° — 6 h 40,5° — 8 h 40,4° — 10 h 40,5° — 12 h 40,1° — 2 h 40,0° — 4 h 40,2° — 6 h 40,2° — 8 h 39,7° — 10 h 39,5°			59,280	550	2780	1014	28,22	28,00	30,17	29,79
24.—25. September	16.	12 h 40,3° — 2 h 40,4° — 4 h 40,2° — 6 h 40,5° — 8 h 40,3° — 10 h 40,1° — 12 h 40,0° — 2 h 40,2° — 4 h 40,0° — 6 h 39,7° — 8 h 39,5° — 10 h 39,5°			58,480	570	2320	1016,5	24,49		26,46	

	Urin	Urin + Fäces
Durchschnittliche N-Menge für die 3 Badetage	30,00 g	32,48 g
" " " " 6 Fiebertage	26,05 "	28,71 "
Durchschnittliche Differenz für die Badetage	+ 3,95 g	+ 3,77 g
d. i. Erhöhung um	15,2 Proc.	13,1 Proc.

Digitized by Google

Tabelle VII. Lange.

Datum	Krankheitstag	Temperaturen			Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
25.—26. Dec. 1885	6.	12 h 39,3° 2 h 39,4° 4 h 39,4° 6 h 40,0°	8 h 40,2° 10 h 39,8° 12 h 39,9° 2 h 39,4°	4 h 39,0° 6 h 39,5° 8 h 39,5° 10 h 39,2°		Pro die 2 Eier, 200 ccm Milch, 600 ccm Bouillon, 750 ccm Sodawasser, 150 ccm Rothwein	74,000	100	1140	1020	19,34		19,86	
26.—27. December	7.	12 h 39,6° 2 h 40,0° 4 h 40,1° 6 h 39,9°	8 h 39,9° 10 h 40,0° 12 h 40,2° 2 h 40,0°	4 h 39,9° 6 h 39,7° 8 h 39,6° 10 h 39,1°			73,900	650	1130	1020	17,16	19,15	20,53	21,05
27.—28. December	8.	12 h 39,0° 2 h 39,0° 4 h 39,7° 6 h 39,6°	8 h 39,9° 10 h 39,7° 12 h 39,6° 2 h 39,5°	4 h 39,5° 6 h 39,2° 8 h 39,1° 10 h 38,8°			73,350	350	1250	1020	20,95		22,76	
28.—29. December	9.	12 h 39,4° 1 h 2 h 38,4° 3 h 4 h 38,5° 5 h 39,4° 6 h 39,8° 7 h 39,1°	8 h 38,9° 9 h 38,8° 10 h 38,5° 11 h 12 h 38,4° 1 h 2 h 38,6° 3 h	4 h 38,2° 5 h 6 h 38,8° 7 h 38,0° 8 h 37,8° 9 h 37,7° 10 h 37,6° 11 h 37,5°	Permanentes Bad (25° R.) in Summa 19 Stdn.		74,100	700	1750	1018	22,37		26,00	
29.—30. December	10.	12 h 37,8° 1 h 37,9° 2 h 38,1° 3 h 38,3° 4 h 38,8° 5 h 38,5° 6 h 38,3° 7 h	8 h 38,4° 9 h 38,2° 10 h 38,0° 11 h 12 h 37,9° 1 h 2 h 37,5° 3 h 38,3°	4 h 38,2° 5 h 38,2° 6 h 38,6° 7 h 8 h 38,4° 9 h 10 h 37,9° 11 h	Permanentes Bad in Summa 16 Stdn.		73,450	750	1790	1018	22,73	23,48	26,62	26,51

Digitized by Google

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
30.—31. December	11.	12 h 38,0° 1 h 37,7° 2 h 37,9° 3 h 4 h 38,3° 5 h 38,0° 6 h 38,2° 7 h / 8 h 38,1° 9 h 10 h 38,4° 11 h 38,5° 12 h 1 h 38,3° 2 h 38,0° 3 h 37,7° / 4 h 38,1° 5 h 38,6° 6 h 7 h 38,3° 8 h 9 h 38,4° 10 h 37,8° 11 h 37,5°	Permanentes Bad in Summa 18 Stdn.		73,050	300	2450	1016	25,35		26,90	
31. Decbr 1885 bis 1. Januar 1886	12.	12 h 38,0° 2 h 37,9° 4 h 38,2° 6 h 38,6° / 8 h 39,3° 10 h 39,4° 12 h 39,4° 2 h 39,1° / 4 h 39,0 6 h 38,6° 8 h 38,4° 10 h 38,8°			71,450	850	2650	1012	21,93		26,33	
1.—2. Januar	13.	12 h 39,3° 2 h 39,2° 4 h 39,1° 6 h 39,3° / 8 h 38,9° 10 h 38,4° 12 h 38,2° 2 h 38,5° / 4 h 38,4° 6 h 38,5° 8 h 38,3° 10 h 37,8°			70,550	1500	900	1022	24,00	21,61	31,78	26,11
2.—3. Januar	14.	12 h 38,0° 2 h 38,0° 4 h 38,5° 6 h 38,6° / 8 h 38,8° 10 h 38,7° 12 h 38,8° 2 h 38,9° / 4 h 38,8° 6 h 38,9° 8 h 38,1° 10 h 37,8°			70,100	250	1600	1019	18,91		20,20	

	Urin	Urin + Fäces
Durchschnittliche N-Menge für die 3 Badetage	23,48 g	26,51 g
" " " 6 Tage ohne Bäder . .	20,38 "	23,58 "
Durchschnittliche Differenz für die Badetage	+ 3,10 g	+ 2,93 g
d. i. Erhöhung um	15,2 Proc.	12,4 Proc.

Digitized by Google

Tabelle VIII. Barsch.

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchsch.
31. Januar bis 1. Febr. 1886	5.	12 h 39,8° 8 h 40,3° 4 h 39,8° 2 h 40,1° 10 h 39,9° 6 h 39,7° 4 h 40,3° 12 h 39,7° 8 h 38,9° 6 h 40,2° 2 h 39,9° 10 h 39,3°		Pro die 2 Eier, 2000 ccm Milch, 600 ccm Bouillon, 750 ccm Sodawasser, 150 ccm Rothwein	68,100	300	1420	1023	24,55	25,48	26,21	27,51
1.—2. Februar	6.	12 h 39,8° 8 h 39,8° 4 h 39,8° 2 h 40,0° 10 h 39,5° 6 h 40,1° 4 h 40,1° 12 h 39,4° 8 h 39,0° 6 h 39,9° 2 h 39,8° 10 h 39,5°			67,200	460	1390	1024	26,41		28,80	
2.—3. Februar	7.	12 h 40,1° 8 h 38,7° 4 h 38,0° 1 h 9 h 5 h 2 h 39,0° 10 h 37,8° 6 h 37,4° 3 h 38,7° 11 h 7 h 37,5° 4 h 38,4° 12 h 37,3° 8 h 38,0° 5 h 1 h 37,8° 9 h 38,2° 6 h 38,2° 2 h 38,5° 10 h 38,7° 7 h 3 h 11 h	Permanentes Bad (25° R.) in Summa 18 Stdn.		68,100	250	1610	1023	26,21		27,51	
3.—4. Februar	8.	12 h 38,6° 8 h 38,7° 4 h 38,3° 1 h 9 h 5 h 2 h 37,7° 10 h 37,8° 6 h 38,0° 3 h 11 h 7 h 4 h 37,7° 12 h 37,4° 8 h 37,6° 5 h 1 h 37,2° 9 h 6 h 37,4° 2 h 38,7° 10 h 37,5° 7 h 37,8° 3 h 11 h 37,9°	Permanentes Bad in Summa 18 Stdn.		67,350	800	2450	1017	29,53	25,73	33,69	28,33

Digitized by Google

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
4.—5. Februar	9.	12 h 38,2° 8 h 37,8° 4 h 1 h 38,8° 9 h 5 h 37,6° 2 h 10 h 37,4° 6 h 3 h 38,3° 11 h 38,0° 7 h 37,1° 4 h 12 h 38,3° 8 h 37,3° 5 h 38,6° 1 h 38,8° 9 h 37,6° 6 h 38,0° 2 h 10 h 37,9° 7 h 3 h 38,0° 11 h 38,4°	Permanentes Bad in Summa 13 Stdn.		66,300	450	2650	1013	21,45		23,79	
5.—6. Februar	10.	12 h 39,4° 8 h 40,3° 4 h 40,0° 2 h 40,0° 10 h 40,3° 6 h 40,0° 4 h 40,3° 12 h 40,4° 8 h 39,7° 6 h 40,4° 2 h 40,2° 10 h 39,6°			66,500	450	1250	1021	22,10		24,44	
6.—7. Februar	11.	12 h 39,5° 8 h 40,4° 4 h 39,5° 2 h 39,5° 10 h 39,9° 6 h 38,9° 4 h 39,7° 12 h 39,7° 8 h 38,7° 6 h 40,0° 2 h 39,8° 10 h 38,4°			65,200	750	2720	1014	27,99		31,63	
7.—8. Februar	12.	12 h 38,5° 8 h 39,7° 4 h 38,5° 2 h 38,6° 10 h 39,4° 6 h 38,6° 4 h 38,8° 12 h 39,5° 8 h 38,7° 6 h 39,6° 2 h 38,6° 10 h 38,6°			64,600	900	1600	1020	22,93	24,19	27,61	27,64
8.—9. Februar	13.	12 h 38,5° 8 h 39,7° 4 h 39,4° 2 h 38,7° 10 h 39,7° 6 h 39,1° 4 h 39,2° 12 h 40,0° 8 h 38,8° 6 h 39,6° 2 h 39,7° 10 h 38,5°			63,500	650	1520	1022	23,76		26,88	

	Urin	Urin + Fäces
Durchschnittliche N-Menge für die 3 Badetage	25,73 g	28,33 g
" " " 6 Tage ohne Bäder	24,62 "	27,59 "
Durchschnittliche Differenz für die Badetage . . .	+ 1,11 g	+ 0,74 g
d. i. Vermehrung um	4,5 Proc.	2,7 Proc.

Digitized by Google

Tabelle IX. Menz.

Datum	Krankheitstag	Temperaturen	Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Fäcesgewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im Urin pro die in g	N im Urin pro die in g durchschn.	N im Urin + Fäces pro die in g	N im Urin + Fäces pro die in g durchschn.
30.—31. August 1885	9.	12 h 40,4° 8 h 40,2° 4 h 39,1° 2 h 40,1° 10 h 39,8° 6 h 39,2° 4 h 40,2° 12 h 39,6° 8 h 39,5° 6 h 39,7° 2 h 39,3° 10 h 39,6°		Pro die 2 Eier, 2000 ccm Milch, 600 ccm Bouillon, 750 ccm Sodawasser, 150 ccm Rothwein	52,380	500	880	1024	17,74		20,33	
31. August bis 1. Sept.	10.	12 h 39,8° 8 h 39,8° 4 h 39,2° 2 h 39,7° 10 h 39,9° 6 h 39,2° 4 h 39,9° 12 h 39,4° 8 h 38,9° 6 h 40,2° 2 h 39,0° 10 h 38,7°			52,370	580	750	1025	15,11	17,00	18,12	19,64
1.—2. September	11.	12 h 39,4° 8 h 39,6° 4 h 38,8° 2 h 39,8° 10 h 39,7° 6 h 38,5° 4 h 39,7° 12 h 39,9° 8 h 38,3° 6 h 39,6° 2 h 39,0° 10 h 38,8°			52,230	450	890	1023	18,15		20,48	
2.—3. September	12.	12 h 39,6° 8 h 38,4° 4 h 38,4° 1 h 9 h 5 h 38,3° 2 h 38,4° 10 h 37,2° 6 h 38,2° 3 h 11 h 37,5° 7 h 38,0° 4 h 36,6° 12 h 38,0° 8 h 37,8° 5 h 38,0° 1 h 38,3° 9 h 37,8° 6 h 39,5° 2 h 38,3° 10 h 37,5° 7 h 3 h 38,3° 11 h 37,6°	Permanentes Bad (25° R.) in Summa 8 Stdn.		52,300	220	2650	1013	25,64	22,83	26,78	24,71

Digitized by Google

Datum	Krankheitstag	Temperaturen			Behandlung	Diät	Körpergewicht in Kilo	Wassergewicht in g	Urinmenge in ccm	Spec. Gewicht	N im 1 proz. pro Cub. m. g	N im 1 proz. pro Cub. m. g Gesammtm.	N im 1 proz. Phase pro Cub. m. g	N im 1 proz. Phase pro Cub. m. g Gesammtm.
3.—4. September	13.	12 h 37.7° 1 h 38,5° 2 h 3 h 37,9° 4 h 5 h 37,4° 6 h 37,2° 7 h 37,8°	8 h 37,9° 9 h 37,9° 10 h 37,8° 11 h 37,8° 12 h 37,7° 1 h 37,5° 2 h 37,4° 3 h 37,8°	4 h 37,7° 5 h 37,8° 6 h 37,9° 7 h 37,6° 8 h 37,6° 9 h 37,7° 10 h 37,8° 11 h	Permanentes Bad in Summa 4 Stdn.		51,550	120	2750	1012	20,09		22,64	
4.—5. September	14.	12 h 38,1° 2 h 38,4° 4 h 38,3° 6 h 37,8°	8 h 37,5° 10 h 37,5° 12 h 37,8° 2 h 37,6°	4 h 37,7° 6 h 38,2° 8 h 37,7° 10 h 37,7°			50,950	180	2050	1010	15,62		16,55	
5.—6. September	15.	12 h 37,6° 2 h 37,2° 4 h 37,4° 6 h 37,7°	8 h 37,8° 10 h 38,3° 12 h 38,3° 2 h 38,2°	4 h 38,0° 6 h 37,7° 8 h 36,8° 10 h 36,7°			50,600	180	2350	1013	15,04		15,07	
6.—7. September	16.	12 h 37,4° 2 h 37,6° 4 h 37,6° 6 h 37,4°	8 h 37,6° 10 h 37,3° 12 h 37,2° 2 h 36,6°	4 h 36,6° 6 h 36,8° 8 h 36,6° 10 h 36,8°			50,370	120	2500	1010	17,08	15,04	18,80	16,82
7.—8. September	17.	12 h 36,4° 2 h 37,2° 4 h 37,4° 6 h 37,6°	8 h 37,8° 10 h 37,7° 12 h 37,9° 2 h 37,5°	4 h 37,2° 6 h 37,0° 8 h 36,3° 10 h 36,5°			50,250	200	1840	1012	15,43		16,47	

Digitized by Google

Kann die in Vorstehendem gefundene Verschiedenheit in der Einwirkung beider antipyretischen Methoden auf den N-Wechsel des fiebernden Organismus, wenn sie auch nicht von vornherein zu erwarten war, sehr Wunder nehmen? Ich glaube dies kaum. Dass der fieberhafte Process von grosser Complicirtheit ist und nicht in allen seinen Erscheinungen als einfaches Product der Temperatursteigerung aufgefasst werden kann, wird von vielen neueren Autoren zugestanden; und kürzlich sind die mannigfachen krankhaften Veränderungen, welche die Organe und Functionen des Körpers in einer gewissen Unabhängigkeit neben einander im Fieber zeigen, von Naunyn[1]) ausführlich zusammengestellt worden. Speciell von dem gesteigerten Eiweisszerfall ist, wenn auch manche Beobachter, z. B. Sassetzki (l. c.), eine partielle Abstammung desselben von der Temperaturerhöhung plausibel machen, von vielen Anderen die Incongruenz mit der Höhe der Fiebertemperatur hervorgehoben worden. — Ist es demnach so auffallend, wenn von 2 Mitteln, welche beide geeignet sind, die fieberhafte Temperatursteigerung energisch herabzudrücken, das erste unter den übrigen Fiebersymptomen andere als das zweite beeinflusst? Es ist hierzu nicht einmal die Annahme einer grundverschiedenen physiologischen Wirkung beider nöthig; ein quantitativ verschiedener Einfluss auf gewisse Theile des Organismus würde zur Erklärung genügen. Und es ist, wie ich hervorheben möchte, gerade diese Verschiedenheit der Einwirkung von 2 guten antipyretischen Methoden auf ein wichtiges Fiebersymptom, wie die Vermehrung der N-Ausscheidung, wieder ein schwer wiegender Beweis für die Anschauung, dass die Temperaturerhöhung nicht an und für sich das Wesen des Fiebers ausmacht.

Aus welchen speciellen Einwirkungen beider Methoden die Verschiedenheit des sie begleitenden N-Wechsels entspringt, ist schwer zu sagen. Will man Möglichkeiten ventiliren, so liegt es nahe, bei dem Antipyrin, das schnelle und tiefe Temperaturabfälle erzeugt und im Blute circulirend wirkt, an directe Ermässigung des Stoffwechsels in den Geweben durch Abkühlung derselben sowie an directe Beeinflussung der den Secretionen vorstehenden nervösen Centralorgane zu denken. Dem gegenüber sind bei der langsamer und von der Peripherie aus abkühlenden Bäderbehandlung diese Momente vielleicht überwogen von der mächtigen Alteration, welche diese Methode auf die Circulation ausübt. Ausserdem ist es nicht unwahrscheinlich, dass in letzterem Fall bei der Steigerung der N-Ausfuhr die Zunahme der Diurese, welche ich im Einklang mit anderen Beobachtern im Anschluss an die Badebehandlung oft in noch reichlicherem Maasse, als bei anderen Krisen gewöhnlich, eintreten sah, eine wesentliche Rolle spielt; auch in den vorliegenden Fällen war diese Zunahme sehr bedeutend: stieg bei Fall Vanselow während der Bäderperiode auf 3310, bei Lange auf 2450, bei Barsch auf 2650, bei Menz auf 2750 ccm.

Die Differenz der hier bei der Badebehandlung erhaltenen Re-

1) Dieses Archiv. XVIII. Bd. S. 49. 1884.

Digitized by Google

sultate mit denen anderer Beobachter, welche auch nach Bädern Abnahme der N-Ausscheidung fanden, erklärt sich vielleicht hauptsächlich aus der Verschiedenheit der Methoden, da jene meist nur wenige schnell und vorübergehend wirkende kalte Bäder statt der hier durchgeführten continuirlichen langsamen Abkühlung anwendeten.

Die in Rede stehenden Methoden auf das Gebiet der praktischen Fieberbehandlung zu verfolgen, dazu ist hier nicht der Ort. Nur möchte ich mit wenigen Worten hervorheben, dass es selbstverständlich nicht gestattet ist, die gefundenen Resultate zur Beurtheilung der praktischen Bedeutung der einzelnen antipyretischen Methoden zu verwerthen. Es wäre durchaus unberechtigt, die hier angewendete methodische Bäderbehandlung wegen der ihr fehlenden Verminderung der N-Ausfuhr hinter die Behandlung mit inneren Antipyreticis zurücksetzen zu wollen. Ich komme hier zu dem Satze zurück, dass über den Werth der therapeutischen Methode die Erfahrung entscheidet; und gegen obiges Urtheil sprechen die vielfachen Beobachtungen, die gerade über die günstige Beeinflussung der fieberhaften Erkrankungen, besonders auch des Typhus, durch die Badebehandlung seit langen Jahren vorliegen; speciell auch die vortrefflichen Erfahrungen, welche ich mit der hier angewendeten Methode der permanenten Bäder seit langer Zeit gesammelt habe. — Ueberdies darf man nicht die ausgezeichneten Wirkungen vergessen, welche gerade Bäder auf viele anderen typhösen Fiebersymptome in bekannter Weise äussern, und unter denen ich besonders den günstigen Einfluss auf das Sensorium, auf die Athmung und etwaige Lungencomplicationen, auf die Herzaction u. s. w. hervorhebe.

Auf der anderen Seite giebt die für das Antipyrin nachgewiesene Verminderung der fieberhaften N-Ausfuhr der methodischen Anwendung innerer Antipyretica erhöhten Werth. — Beide Methoden der Antipyrese, die äusserliche und die innerliche, sind auch diesen Erfahrungen nach dazu geeignet, sich zu ergänzen, und ich bemerke bei dieser Gelegenheit, dass ich gerade von einer Verbindung der Antipyrindarreichung mit der Bäderbehandlung (wie sie Liebermeister früher für das Chinin einführte) sehr gute praktische Erfolge gesehen habe.

Vielleicht können für die Indication der Form einer antipyretischen Behandlung die gefundenen Resultate bisweilen eine Handhabe geben. Wenigstens wäre es danach rationell, bei besonders heruntergekommener Constitution des Fiebernden der Antipyrinbehandlung den Vorzug zu geben, während bei robusten Fieberkranken man gewiss getrost die grossen übrigen Vortheile der methodischen Badebehandlung benutzen kann, ohne die vorübergehende Mehrausscheidung einer immerhin mässigen Menge von N allzu sehr zu fürchten.

Berlin, Juli 1886.

Digitized by Google

VIII.

Zur Kenntniss der Magenschleimhaut in krankhaften Zuständen.

Erster Theil.

Von

Dr. **Albert Sachs.**

(Preisgekrönt von der medicinischen Facultät zu Breslau.)

(Hierzu Tafel IV.)

Störungen der Verdauung sind eine natürliche Folge von localen Affectionen des Magens. Sie gesellen sich jedoch auch gern zu denen anderer Organe und zu constitutionellen Erkrankungen hinzu, zumal wenn diese mit Fieber verlaufen. Bislang weiss man nicht mit Bestimmtheit, welches das wesentliche Moment ist, das diese Verdauungsstörungen vermittelt. Beaumont[1]) gewann die Zustimmung vieler Aerzte, als er sie auf Verminderung, resp. gänzliche Aufhebung der Secretion zurückführte. Andererseits wurde angenommen, dass es sich eher um eine qualitative Veränderung des Secrets handele: Lussana[2]) liess die Secretion „du ferment peptique" unter dem Fiebereinfluss geringer werden und selbst gänzlich sistiren; nach Anderen[3]) sollte die Säurebildung im Magen der Fieberkranken mehr oder minder beeinträchtigt sein. Klarheit wird sich erst schaffen lassen, wenn das anatomische Verhalten der secernirenden Elemente bei pathologischen Zuständen genauer studirt ist.

Solche Untersuchungen wurden bereits vorgenommen. So von Virchow[4]), der bei Phosphorvergiftung trübe Schwellung der zelligen

---

1) Experiments and observations on the gastric juice and the Physiology of digestion. Boston 1834.

2) Du principe acidifiant du suc gastrique. Journal de la Physiologie de l'homme et des animaux. 1862. T. V. p. 287.

3) Manassein, Chemische Beiträge zur Fieberlehre. Virchow's Archiv. 55. Bd. S. 452. — Uffelmann, Archiv für klinische Medicin. 1879.

4) Der Zustand des Magens bei Phosphorvergiftung. Virchow's Arch. 31. Bd. S. 399.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF

Digitized by Google

Elemente mit Ausgang in Verfettung und körnigen Zerfall beobachtete. Später[1]) wurde der gleiche Befund bei acuten, fieberhaften Krankheiten gemacht. Ebstein[2]) hat Phosphor- und Alkoholvergiftung acut an Hunden erzeugt und fand starke Verschleimung der Epithelzellen der Mageninnenfläche, sowie Trübung, Schrumpfung, stärkere Granulirung und zuweilen auch fettige Degeneration der Hauptzellen und der Pyloruszellen; die Belegzellen hatten sich resistenter erwiesen und zeigten keine wahrnehmbaren Veränderungen.

In den letzten Jahren wurde das Verhältniss zwischen Hauptzellen und Belegzellen im pathologischen Magen mit besonderem Interesse verfolgt. Edinger[3]) hat bei einem Kranken, der 10 Tage lang in nephritischem Coma gelegen und in dieser Zeit nichts genossen, absolut keine Belegzellen vorgefunden. Weiterhin erschien eine Arbeit Kupffer's[4]); er hat 9 menschliche Mägen untersucht, 3 normale (von Hingerichteten), 6 pathologische. Seine Resultate lassen sich kurz dahin zusammenfassen, dass er in acuten, mit Fieber verbundenen Krankheiten völligen Schwund der Belegzellen vorfand, während die Hauptzellen schärfer gegen einander abgegrenzt sein sollten und zugleich mehr Farbstoff als normal aufnehmen.

Man wird den Beobachtungen über feinere Structurveränderungen der menschlichen Magenschleimhaut nicht ganz vorurtheilsfrei entgegentreten; denn es fehlen hier gewisse Garantieen, die wir bei der Untersuchung des Thiermagens besitzen. Wir können die Thiere beliebig lange vor dem Tode hungern lassen, wodurch die durch die Verdauungsthätigkeit gesetzten Veränderungen ausgeschlossen bleiben; wir können ihren Magen unmittelbar nach dem Tode in Behandlung nehmen. Beides ist nöthig, wenn wir reine, untrügliche Bilder erhalten wollen, und Beides bleibt — wenigstens in den allermeisten Fällen — unerfüllt, wenn wir den menschlichen Magen untersuchen. In fast allen den 24 Mägen, die ich entnommen, fanden sich Speisereste, Flüssigkeiten, Medicamente u. dgl. vor. Es mussten sich also die Drüsen in einem oder dem anderen Verdauungsstadium befinden, und man weiss nicht, wieviel auf die durch die Verdauung gesetzten Veränderungen kommt, wieviel auf die krankhaften. — Es

1) Klebs, Handbuch der patholog. Anatomie. 1868. S. 174.

2) Ueber die Veränderungen, welche die Magenschleimhaut durch die Einverleibung von Alkohol und Phosphor in den Magen erleidet. Virchow's Archiv. 55. Bd. S. 473 ff.

3) Zur Kenntniss der Drüsenzellen des Magens, besonders beim Menschen. Schultze's Archiv. XVII. Bd. S. 209.

4) Epithel und Drüsen des menschlichen Magens. München 1883.

Digitized by Google

durften ferner — nach den hierselbst geltenden Bestimmungen — die Leichen frühestens 2 Stunden nach dem Tode eröffnet werden. In dieser kurzen Zeit hatte sich jedoch bereits die Selbstverdauung des Magens oft in störender Weise geltend gemacht. Bisweilen fehlte ein Theil des Oberflächenepithels und selbst der Drüsenzellen; an anderen Stellen fand sich statt des Epithels nur noch eine körnige Zerfallsmasse vor. Dann wieder war die Scheidung zwischen den einzelnen zelligen Elementen aufgehoben oder doch nur undeutlich vorhanden. Endlich fehlte öfters die Färbungsdifferenz zwischen Hauptzellen und Belegzellen, die sich in den sofort in Behandlung genommenen Präparaten vom Hunde so schön geltend machte.

Aus Alledem erhellt, dass Untersuchungen über pathologische Veränderungen der Magendrüsen nicht an menschlichem Material allein vorgenommen werden dürfen. Sichere Resultate sind vielmehr nur dann zu erzielen, wenn wir zugleich die Magenschleimhaut kranker Thiere untersuchen und die Ergebnisse des menschlichen und thierischen Materials mit einander vergleichen. Zu diesem Zwecke habe ich an Hunden und Katzen pathologische Zustände erzeugt, und zwar wählte ich gerade diese Thiere, weil ihre Magenschleimhaut unter allen die meiste Aehnlichkeit mit der menschlichen besitzt. Die vorliegende Arbeit enthält nur meine Beobachtungen am Hundemagen; über pathologische Veränderungen am Katzen- und am menschlichen Magen berichte ich in einer späteren Arbeit.

Die Behandlung der Mägen wurde mit möglichster Schonung der zarten Elemente vorgenommen. Schleimhautpartieen wurden mit Scheere und Pincette vorsichtig von der Tunica muscularis abgetragen und in absoluten Alkohol gethan, der bereits nach ½—1 Stunde gewechselt wurde. Die Färbung erfolgte nach der jüngst von Heidenhain[1]) veröffentlichten Methode: ganz kleine Stückchen wurden in wässrige Hämatoxylinlösung von ¾ Proc. auf einen Tag eingelegt, alsdann — wiederum auf einen Tag — in wässrige Kali bichromicum-Lösung von 1 Proc. Es folgte gründliche Auswaschung der Präparate in Aqua destillata und mehrtägige Entwässerung in absolutem Alkohol. Nunmehr kamen sie in Ol. Bergamott., wurden in Paraffin eingeschmolzen und am Mikrotom geschnitten.

Diese Färbung leistete Vorzügliches. Ich habe noch mit anderen Methoden Versuche gemacht, aber keine gab so discrete Farbentöne für die verschiedenen Elemente wie sie. Sie färbte — völlig nor-

1) Eine neue Verwendung des Hämatoxylin. Schultze's Archiv. XXIV. Bd. S. 468.

Digitized by Google

male Verhältnisse vorausgesetzt — die Belegzellen fast schwarz, während sie die Hauptzellen als helle Gebilde mit intensiv dunklem Kern hervortreten liess. Für Kern, Protoplasma und Schleimschicht der Oberflächenepithelien hatte sie je eine besondere Färbungsnuance: der erstere war schwarz, die letztere grau, das Protoplasma hielt die Mitte. Nur in der Wiedergabe von Kerntheilungsfiguren und sonstigen Veränderungen am Zellkern war sie unzuverlässig.[1]) Hier wandte ich mit gutem Erfolge Hämatoxylinalaun an: aus ½ proc. Hämatoxylinlösung kamen die Stückchen in ¾ proc. wässrige Alaunlösung (je einen Tag), alsdann Entwässerung in Alkohol; alles Uebrige wie vorhin.

Von den ausserdem angewandten Methoden bewährte sich noch am ehesten Boraxcarmin in 1 proc. wässriger Lösung; Auswaschung in salzsäurehaltigem Alkohol (1 : 100). Es wurde damit das Protoplasma der Hauptzellen ganz leicht, das der Oberflächenzellen fast gar nicht gefärbt; beider Kern war intensiv roth, die Belegzellen mit ihrem Kern rosa.

Es wurden 8 Versuche an Hunden vorgenommen: eine acute Vergiftung mit Brechweinstein, 2 chronische ebenfalls mit Brechweinstein; 2 Hunde wurden pyämisch, 2 weitere acut anämisch gemacht; am letzten endlich untersuchte ich die Einwirkung der Inanition auf die Magenschleimhaut.

I. Acute Vergiftung.

Ein kleiner, gut genährter Hund erhielt 0,15 g Kali stibio-tartaric. Es folgte starkes Erbrechen, allmählich völlige Apathie, bis Tags darauf der Tod eintrat. Magen leer; an seiner Wandung haftete zähe, dunkelrothbraune Flüssigkeit (Blut mit Schleim). Schleimhaut stark injicirt, mit zahlreichen hämorrhagischen Erosionen.

Das Oberflächenepithel war durchgehends stark verschleimt. Bei der Betrachtung der Drüsen bekam man ganz den Eindruck, als wäre das Thier nach vorausgegangener Schwammfütterung getödtet worden.[2]) Denn die Schläuche waren, oft bis zu einem Drittel der normalen Breitenausdehnung, verschmälert. Die Ursache lag nicht in

---

1) Sie ergiebt übrigens — wie ich nach Abschluss meiner Untersuchungen erfuhr — mit geringen Modificationen des hier beschriebenen Verfahrens angewandt, auch für Kerntheilungsfiguren treffliche Resultate.

2) Ebstein, Beiträge zur Lehre vom Bau der sogen. Magenschleimdrüsen. Schultze's Archiv. VI. Bd. S. 530.

Digitized by Google

den Belegzellen, sondern in dem Verhalten der Hauptzellen, die durchgängig stark geschrumpft waren — so zwar, dass ihr Protoplasma als äusserst schmaler, dunkelkörniger Ring den runden Kern umgab. Nur im Grund der Drüsen war die Schrumpfung weniger hochgradig und man fand hier noch eine ziemliche Zahl von Hauptzellen mit hellerem, schwach granulirtem Aussehen vor. — Infolge der Schrumpfung der Hauptzellen nahmen die Belegzellen nach innen hin ausgedehnten Antheil an der Begrenzung des Lumens, während sie nach aussen, ins Bindegewebe hinein, mächtige Vorbuckelungen trieben. Ein Theil von ihnen enthielt Vacuolen (Fig. 1, Taf. IV), ein anderer zeigte statt der charakteristischen Schwarzfärbung, welche die Hämatoxylin-Kali bichromicum-Behandlung am normalen, während oder kurz nach der Verdauungsthätigkeit entnommenen Hundemagen ergiebt, ein helleres Aussehen, das bald die ganze Zelle, bald nur ihren um den Kern gelegenen centralen Abschnitt betraf (Fig. 3, Taf. IV).

Weiterhin fällt eine grosse Anzahl von cystenförmigen Hohlräumen auf (Fig. 2, Taf. IV), die sich vornehmlich in den unteren Abschnitten der Drüsen, selten nach oben hin vorfinden. Wenige davon sind mit körniger Masse erfüllt, die grosse Mehrheit ist ohne jeden Inhalt. Eine zellige Auskleidung ist in manchen dieser Cysten gar nicht wahrzunehmen, so dass ihre Wand nur durch eine Membran gebildet wird, die sich gegen die bindegewebige Grundlage absetzt; in anderen ist sie erhalten. Man erkennt hier jedoch deutlich nur die Belegzellen wieder; die Hauptzellen sind abgeplattet und haben dabei die verschiedensten Umwandlungen ihrer Gestalt erfahren: bald sind sie oval, bald quadratisch, bald kubisch und polygonal, selten noch cylindrisch. Dazwischen sieht man oft genug protoplasmatische Zerfallsmasse mit eingestreuten Kernen, herrührend von bereits untergegangenen zelligen Elementen.

In den Zellen der Pylorusdrüsen ist die Schrumpfung und vermehrte Tinctionsfähigkeit, die an den ihnen verwandten Elementen der Fundusregion, den Hauptzellen, aufgefallen war, fast gar nicht zu sehen. Dagegen sind auch hier, in allerdings beschränkter Zahl, Cysten vorhanden. — Das Oberflächenepithel des Pylorus scheint ebenfalls weniger ergriffen zu sein als im Fundus: es finden sich ganze Partieen, in denen es protoplasmatisch ist, ohne jede Verschleimung. — Man sieht endlich hier viele Lymphzellen in und zwischen den Zellen der Drüsen und ganz besonders des Oberflächenepithels; im Fundus war ihre Zahl weit kleiner.

Ich nehme die wesentlichsten Punkte aus dieser Beschreibung in Kürze heraus:

Digitized by Google

1. Starke Schrumpfung der Hauptzellen.
2. Verschleimung des Oberflächenepithels.
3. Zahlreiche Cysten.
4. Aufhellung der Belegzellen; Vacuolenbildung in ihnen.
5. Durchwanderung vieler Lymphzellen durch Epithel und Drüsensubstanz des Pylorus.

Die Schrumpfung der Hauptzellen und die Verschleimung der Oberflächenepithelien — Beides ist offenbar nur die directe Reaction auf den Reiz, der durch den Brechweinstein ausgeübt wurde. Wie bei der gewöhnlichen Verdauung hatten die einen ihr Pepsin, die anderen ihren Schleim abgesondert, nur in einem, dem heftigen Reize entsprechenden hohen Grade, so dass sie sich in den 25 Stunden, die seit der Intoxication verflossen waren, nicht hatten erholen können. — Im Pylorus liess sich die Schrumpfung gar nicht mehr, die Verschleimung nur in geringem Grade wahrnehmen. Sicherlich war Beides vorhanden gewesen — denn als Ausdruck der gesteigerten Secretion finden wir in ihm noch die Cysten. Man muss also annehmen, dass der Pylorus im Stande war, sich schneller zu restauriren als der Fundus. — Bei der normalen Verdauung, wo die Speisen vor ihrem Uebertritt ins Duodenum längere Zeit im Pylorus verweilen, beobachten wir das umgekehrte Verhältniss: hier verschwindet die Trübung der Hauptzellen um einige Stunden früher als die der Pylorus-zellen.

Die starke Secretion hatte zu zahlreichen Retentionscysten geführt, vorzugsweise am Drüsengrund, wo die Ausbuchtung gegen das Bindegewebe hin leichter statthaben konnte, als weiter oben gegen die benachbarten Drüsen. In der Wandung der Cysten waren deutlich meist nur die Belegzellen erkennbar; sie sind — wie sich im Folgenden noch öfters zeigen wird — die resistentesten von allen zelligen Gebilden der Magenschleimhaut und vermochten auch hier dem Druck des Cysteninhaltes am ehesten zu widerstehen. Die mannigfachen Formen von Zellen, die sonst noch die Cysten auskleiden, repräsentiren natürlich nur die durch Druck in ihrer Gestalt modificirten Hauptzellen; ebenso rührt wohl die Zerfallsmasse in erster Reihe von ihnen her.

Ueber die Bedeutung der an den Belegzellen gefundenen Veränderungen wage ich nichts Bestimmtes anzugeben. Wahrscheinlich weist Beides auf degenerative Vorgänge hin. Unzulässig ist es — wie ich ursprünglich wollte — die Aufhellung etwa als ein Uebergangsstadium zur Bildung von Hauptzellen aus Belegzellen zu betrachten. Ich werde unten diese Frage eingehend erörtern.

Digitized by Google

Die Durchwanderung von Lymphzellen ist auch in der normalen Schleimhaut während der Verdauung ziemlich lebhaft. Hier ward sie noch besonders dadurch gefördert, dass sich unter dem Reiz des Brechweinsteins eine katarrhalische Entzündung entwickelte. — Stets bevorzugen die wandernden Zellen das Pylorusepithel vor dem des Fundus. Es entspricht das den Angaben Stöhr's[1]), der in den verschiedensten Geweben um so mehr Lymphzellen auf der Wanderung begriffen sah, je mehr davon in der daruntergelegenen Stützsubstanz sich befanden. — Der Kern dieser Zellen ist hier zuweilen ersetzt durch mehrere chromatinreiche Körnchen und Kügelchen, die in eigenthümlicher Weise gruppirt sind. Aehnliche Figuren kommen, wie sich weiterhin ergeben wird, noch in einer Reihe von Fällen vor, beim Hunde in verhältnissmässig geringer Zahl, viel häufiger hingegen im menschlichen Magen, weshalb sie erst dort eine eingehende Beschreibung finden sollen.

II. Chronische Vergiftung.

A. Ein kleiner Hund erhielt innerhalb 10 Tagen 6 Dosen von je 0,02 g Kali stib.-tartar. Es folgte auf jede Einnahme Erbrechen. Das Thier war die ganze Zeit sehr apathisch, frass jedoch regelmässig. Tod trat 5 Stunden nach der letzten Dose ein. — Die Schleimhaut des Magens war sehr blass; in ihm war eine grosse Menge zähen, glasigen Schleims.

B. Ein kleiner, kräftiger Hund erhielt innerhalb 13 Tagen 8 Dosen von je 0,02 g Kali stib.-tartar. In den letzten 5 Tagen liess er die vorgesetzte Nahrung fast unberührt. Tod erfolgte mittelst Verblutung. — Magen klein, enthielt nur den Bissen Brod, der dem Thiere Tags zuvor mit der Brechweinsteindose verabreicht worden war.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des ersten Magens zeigte das Oberflächenepithel meist hochgradige Verschleimung, die sich von der Höhe der Leisten bis tief in die Gruben hinein begab. Nur im Pylorus war — wie im vorigen Fall — neben verschleimtem Epithel reichlich protoplasmatisches zu finden. Die verschleimten Zellen waren oben auf den Leisten sehr hoch und schmal, nach abwärts zum Drüsenausgang hin breiter und niedriger. Die Wandungen der Magengrübchen zeigten viele Erhebungen und Vorstülpungen, die ihrem Inneren ein buchtiges, unregelmässiges Aussehen verliehen. — Die Hauptzellen waren im oberen Abschnitt der Drüse klein und körnig — wenn auch keineswegs in dem Maasse wie bei der acuten Vergiftung; nach dem Grund hin wurden sie allmählich grösser und

1) Ueber die peripheren Lymphdrüsen. Sitzungsberichte der physik.-medic. Gesellschaft zu Würzburg. 1883. S. 87.

Digitized by Google

heller. Ihr Kern war stets rund. Von den Belegzellen hatte eine kleine Anzahl die Fähigkeit, sich tief zu tingiren, eingebüsst und wies — von der dunkel gebliebenen Umrandung abgesehen — genau dieselbe Färbung auf, wie die Hauptzellen; das wesentliche Kriterium zwischen den beiden Zellenarten war also nur noch in ihrer Gestalt und der Färbungsdifferenz ihres Kernes gegeben. — Im Pylorus waren die Drüsenzellen schmal und dunkelkörnig; die Nussbaum'schen Zellen hoben sich von ihnen durch ihre helle Färbung und runde Gestalt lebhaft ab. — Cysten befanden sich weder im Fundus noch im Pylorus.

Im Falle B war die Zahl der hellen Belegzellen bedeutend grösser. Wiederum aber hatte der scharf sich absetzende Rand stets die dunkle Körnelung beibehalten (Fig. 3, Taf. IV). Es fanden sich ferner Vacuolen in grosser Anzahl vor, wie ich sie wohl auch im Falle A — aber hier nur ganz vereinzelt — gesehen hatte. Sie lassen sich nach Gestalt, Grösse und Localisation in 2 Arten gruppiren. Die einen, mit scharfem Rand gegen das umgebende Protoplasma abgegrenzt, waren kreisrund, klein und stets dem Drüsenlumen zugekehrt (Fig. 4a, Taf. IV). Die anderen, die übrigens minder häufig als jene auftraten, setzten sich nicht so scharf ab; ihre Form war unbestimmt, selten rund, öfters unregelmässig viereckig; sie waren grösser als die vorigen und befanden sich im Innern der Zelle, nicht am Lumen (Fig. 4b, Fig. 1, Taf. IV). — Die Hauptzellen bieten das normale Aussehen dar, wie man es stets während der Verdauung findet. Ebenso waren im Pylorus die Zellen schmal und tiefer tingirt; das Lumen meist mit körnigem Secret erfüllt. Die Zahl der Wanderzellen, die statt des Kernes Chromatinklümpchen aufweisen, ist hier etwas grösser, als im vorigen Fall.

Die meiste Beachtung verdient unstreitig die Aufhellung der Belegzellen. Ich habe dieselbe nie im normalen Hundemagen gefunden, wenigstens nicht während der Verdauung oder kurze Zeit nachher; erst wenn das Thier mindestens 30—40 Stunden gehungert, liess sich eine wenig ausgedehnte, vom Kern der Zelle her beginnende Aufhellung constatiren. Die mehrfach behauptete Metamorphose der einen Zellform in die andere schien mit dem Befunde heller, ebenso wie Hauptzellen tingirter Belegzellen eine starke Stütze erhalten zu haben. Das Verschwinden der Färbungsdifferenz ist aber auch das Einzige, was eine nähere Beziehung zwischen beiden Zellarten wahrscheinlich macht. Trotz genauester Durchsicht zahlreicher Präparate habe ich keine weitere Zwischenform als die oben angedeutete wahrnehmen können: immer sah ich auf der einen Seite die hellen Be-

Digitized by Google

legzellen mit dunklem Rand, der charakteristischen Form und dem matt tingirten, bläschenförmigen Kern, auf der anderen Seite die gleichmässig hell tingirten Hauptzellen von cylindrischer Gestalt und mit kleinem, tiefschwarzem Kern. In diesen Grenzen stehen sich die beiden Zellenformen streng gegenüber, und es liegt keine Ursache vor, eine Vermischung, einen Uebergang der einen in die andere anzunehmen.

Ich stehe somit in vollkommenem Gegensatz zu einer Reihe von Beobachtern, die — wie Kupffer — Hauptzellen aus Belegzellen oder — wie Edinger — Belegzellen aus Hauptzellen entstehen liessen. Beide haben ihre Untersuchungen an Menschenmägen vorgenommen — und ich gestehe, wenn ich nur nach den Präparaten urtheilen sollte, die ich von der menschlichen Magenschleimhaut habe, so würde ich kaum zu anderen Resultaten als sie gelangt sein. Schon der normale menschliche Magen zeigt, wenn er erst mehrere Stunden nach dem Tode entnommen, die Unterscheidungsmerkmale zwischen Hauptzellen und Belegzellen nicht mehr deutlich ausgesprochen. Wird nun noch unter gewissen pathologischen Bedingungen die sonst vorhandene Färbungsdifferenz aufgehoben, so kann man leicht zu den bedenklichsten Folgerungen gelangen.

Erst in der neuesten Zeit hat Trinkler[1]) auch an Thiermägen den Uebergang von Belegzellen zu Hauptzellen statuiren wollen. Er führt im Wesentlichen Folgendes zu Gunsten desselben an:

1. Man findet im Epithel und im Drüsenlumen, sowie im Speisebrei viele freie Kerne, die nach Trinkler von untergegangenen Hauptzellen stammen sollen.

2. Man findet an den Hauptzellen nirgends Veränderungen, die auf eine Vermehrung, resp. Ersatz von diesen untergegangenen Hauptzellen hinweisen, dagegen nicht selten Belegzellen mit doppeltem Kern, sowie kleine Belegzellen zur Seite viel grösserer.

3. Man findet an Präparaten, die mit Carmin oder Anilinblau tingirt sind, eine Anzahl von Zellen, die in ihrer Gestalt und ihrem sonstigen Verhalten genau den Hauptzellen gleichen, jedoch dunkel gefärbt sind wie Belegzellen — und umgekehrt: Zellen, die im Uebrigen den Belegzellen entsprechen, haben das helle Aussehen der Hauptzellen.

Alle drei Punkte beweisen nichts. Was Trinkler für die Kerne von untergegangenen Hauptzellen hält, hat mit den Hauptzellen nichts zu schaffen; es sind dies die Kerne der durchgewanderten Lymph-

1) Ueber den Bau der Magenschleimhaut. Schultze's Arch. XXIV. Bd. S. 195.

Digitized by Google

zellen. — Der Befund von mehrkernigen Belegzellen, sowie von kleinen Belegzellen neben grösseren darf nicht so ohne Weiteres zu Gunsten einer Zellvermehrung gedeutet werden: wir wissen nichts über die Beziehungen der Vielkernigkeit von Zellen zu ihrer Function.[1]) — Endlich darf uns auch das ungewöhnliche Verhalten mancher Hauptzellen und Belegzellen gegenüber den Farbstoffen nicht veranlassen an Uebergangsformen zwischen beiden zu denken. Was das Vorkommen heller Belegzellen anbetrifft, so habe ich oben schon bemerkt, dass es für sich allein, ohne gleichzeitige Veränderungen in der äusseren Form, am Kern oder in der gegenseitigen Lagebeziehung zwischen Haupt- und Belegzellen, die Hypothese der Vermischung beider Formen keineswegs stützen kann. Ebensowenig spricht zu Gunsten derselben der Befund einzelner dunkelgekörnter Hauptzellen. Sie bedeuten weiter nichts, als dass sie nicht so schnell, wie die anderen, die durch die Verdauung gesetzten Veränderungen überwunden haben, dass sie sich noch im Zustand der Thätigkeit befinden, während jene bereits zur Ruhe gelangt sind. Aehnlich kommen in der ruhenden Parotis neben den hellen Zellen oft trübe, körnige vor. Gleichwohl zweifelt dort Niemand daran, dass beides die gleichen Elemente sind, die das verschiedene Aussehen nur zeigen, weil ihr Functionszustand ein verschiedener ist.

In den Belegzellen der beiden vorliegenden Mägen liessen sich ferner Vacuolen wahrnehmen. Ich gruppirte sie in zwei Arten. Die grösseren, nicht am Lumen gelegenen, haben sich auch bei der acuten Vergiftung vorgefunden, und — wie bereits dort bemerkt — halte ich es für wahrscheinlich, dass wir es hierbei mit einer Degenerationserscheinung zu thun haben. Für das Entstehen der kleinen, scharf umrandeten, stets dem Lumen zugewandten lässt sich vielleicht eine andere Deutung geben: es mögen die Belegzellen noch die Fähigkeit besitzen, Secret zu bilden, jedoch nicht mehr, es sofort nach der Bildung herauszubefördern. Es verbleibt mithin zunächst in der Zelle und häuft sich nahe dem Lumen in Vacuolen an. Dieselben dehnen sich allmählich durch neu hinzukommendes Secret trichterförmig zum Lumen hin aus (Fig. 4 c, Taf. IV), bis sie endlich platzen. Auf diese Weise entstehen Belegzellen, wie sie zuerst Stöhr[2]) beschrieben hat, mit hellem, ungefärbtem und durchsichtigem Fortsatz. — Uebrigens fanden sich, wiewohl nur selten, der-

1) Flemming, Ueber das Verhalten des Kernes bei der Zelltheilung und über die Bedeutung mehrkerniger Zellen. Virchow's Archiv. 77. Bd. S. 11.

2) Zur Kenntniss des feineren Baues der menschlichen Magenschleimhaut. Schultze's Archiv. XX. Bd. S. 228.

Digitized by Google

artige Vacuolen auch bei gesunden Thieren. Oefter hat sie Stöhr[1]) gesehen; er bemerkt ausdrücklich, dass es sich dabei gewiss nicht um ein Kunstproduct handelt. Die Figur, die er dazu giebt, enthält 3 Belegzellen mit Vacuolen, und wir sehen — was er im Text nicht hervorhebt, — dass alle drei nahe dem Lumen liegen. Stöhr hält ebenfalls dafür, dass sie nicht auf einen degenerativen Process hindeuten, sondern wahrscheinlich mit der Function der Belegzellen zusammenhängen.

Diese Beobachtung legt die Frage nahe, ob nicht in gewissen Zellformen bereits unter normalen Verhältnissen die Secretion in der Weise vor sich geht, dass sich zunächst das Secret nahe dem Lumen in bestimmten Reservoiren anhäuft und alsdann ergossen wird. Nur würden in der Norm die einzelnen Phasen so schnell auf einander zu folgen haben, dass man sie selten verfolgen kann; bei pathologischen Zuständen jedoch, wie im vorliegenden Falle, müsste der Process eine Verzögerung erfahren.

Zum Schluss noch einige Bemerkungen, die eigentlich mehr für die normale Magenschleimhaut Geltung haben. Ich bringe sie an dieser Stelle, weil die angedeuteten Verhältnisse in den beiden vorliegenden Mägen besonders ausgesprochen sind.

Mitten unter völlig verschleimten Epithelzellen treten in sehr vielen meiner Präparate Partieen von wenig verschleimten, ja fast ganz protoplasmatischen auf. Bisher ist dies Verhalten nur für die intermediäre Zone angegeben worden, wo — bei sonst ganz normalen Verhältnissen — benachbarte Drüsen mit zugehörigem Oberflächenepithel in den verschiedensten Functionszuständen vorkommen.

Im Gegensatz zu Ebstein[2]), der bei der Verdauung die Trübung und Schrumpfung der Hauptzellen am unteren Drüsenende stärker als in den oberen Theilen fand, habe ich überall, wo Trübung der Hauptzellen vorlag, die höher gelegenen weit mehr betroffen gesehen.

Die sogenannten Nussbaum'schen Zellen wurden von den verschiedenen Beobachtern in verschiedenem Sinne beurtheilt. Nussbaum[3]) selbst hat sie als Analogon der Belegzellen im Pylorus aufgefasst, weil sie sich, ebenso wie diese, mit Osmiumsäure schwärzen. Grützner[4]) giebt zu, dass mit Osmiumsäure Schwarzfärbung ge-

1) l. c. S. 240.

2) Beiträge zur Lehre vom Bau der sogen. Magenschleimdrüsen. Schultze's Archiv. VI. Bd. S. 530.

3) Ueber den Bau u. die Thätigkeit der Drüsen. Ebendas. XVI. Bd. S. 538.

4) Ueber Bildung und Ausscheidung von Fermenten. Pflüger's Arch. XX. Bd. S. 412.

Digitized by Google

wisser, eigenthümlich geformter Zellen im Pylorus eintritt, hat jedoch absolut keine Verwandtschaft derselben mit Anilinfarben gesehen, weshalb sie nimmermehr den Belegzellen entsprechen können. Ich finde nun mit der Hämatoxylin-Kali bichromicum-Behandlung die Nussbaum'schen Zellen ohne Ausnahme hell gefärbt; ihre Identität mit den Belegzellen muss ich daher, ebenso wie Grützner, entschieden negiren. In dieser Auffassung stört mich auch nicht die Stöhr'sche Angabe[1]), dass — entgegen dem Befund Grützner's — mit Anilinblau (sowie mit Eosin, Fuchsin u. s. w.) Dunkelfärbung der fraglichen Elemente eintrete. Dieser Widerspruch ist sehr leicht erklärt. Stöhr bezeichnet nämlich als Nussbaum'sche Zellen Gebilde, die in Wirklichkeit nichts mit ihnen gemein haben, die echte Pyloruszellen sind, nur dass sie sich in einem anderen Stadium der Thätigkeit befinden, als die Mehrzahl derselben, dass sie dunkle Färbung und runden Kern aufweisen, während jene sich bereits aufgehellt haben. Die Zellen Nussbaum's haben eine ganz andere Form, als Stöhr sie gezeichnet hat: meistentheils sah ich sie als quadratförmige, runde oder ovale Gebilde mit sehr grossem Kern, vom Lumen geschieden durch die eigentlichen Pyloruszellen, während ihr Entdecker sie ihm direct anliegen lässt. Beim Hunde ist ihre Zahl ziemlich gering; viel häufiger finden sie sich im menschlichen und im Katzenmagen.

In den Drüsenausgängen der Pylorusregion hat Nussbaum[2]) ferner Zellen mit grossem Kern beschrieben, die sich in Ueberosmiumsäure nicht färben. Auch die Hämatoxylinbehandlung lässt sie farblos, während der dunkeltingirte, grosse Kern deutlich hervortritt. Sie hatten ausnahmslos kreisrunde Gestalt.

III. Pyämie.

Um an Hunden längerdauerndes Fieber zu erzeugen, habe ich wiederholt subcutane Injectionen von Brechweinstein (0,5 : 100,0 Wasser) vorgenommen. An den Einstichstellen traten nach wenigen Tagen Abscesse auf, die fieberhafte Temperatursteigerung zur Folge hatten. — Die Veränderungen am Magen führe ich allein auf das Fieber, resp. auf die damit einhergehende mangelhafte Nahrungsaufnahme zurück. Die Quantitäten von Brechweinstein, die zur Injection verwandt wurden, sind viel zu minimal, als dass man von ihnen einen irgendwie erheblichen Einfluss auf den Magen erwarten darf.

1) l. c. S. 236. 2) l. c. S. 536.

Digitized by Google

A. An einem kleinen Hunde wurden innerhalb 10 Tagen 7 Injectionen von je ½ ccm der oben angegebenen Lösung subcutan an Rücken und Bauch vorgenommen. Es traten zahlreiche Abscesse auf. Die Temperatur bewegte sich in den letzten 6 Tagen vor dem durch Verbluten erfolgten Tode zwischen 40,1 und 40,4°. Appetit war in der ganzen Zeit wenig vorhanden: bisweilen frass das Thier gar nichts, doch genoss es gerade in den letzten Tagen vor dem Tode geringe Quantitäten Fleisch, trank Milch und viel Wasser. — Der Magen war leer.

B. Ein kleiner Hund bekam innerhalb 12 Tagen 8 Injectionen, ebenfalls zu je ½ ccm. Fieber war nur vom 6.—9. Tage vorhanden (40 bis 40,5°); Appetit äusserst mangelhaft; in den letzten 3 Tagen frass das Thier gar nichts. — Magen war leer, Schleimhaut mit wenig zähem Schleim bedeckt.

Hochgradige Verschleimung des Oberflächenepithels war in sämmtlichen Präparaten beider Mägen zu beobachten. Meine obige Angabe, dass auch bei starker Verschleimung sich meist noch grössere Partieen von durchaus protoplasmatischem Epithel vorfinden, erleidet mithin für die vorliegenden Fälle eine Ausnahme.

Im ersten Magen zeigten die Hauptzellen Schrumpfung und starke Granulirung; nur nach dem Drüsengrunde hin erschienen sie heller und grösser. Ihr Kern war stets rund und central gelegen. — Ein höchst seltsames Aussehen bot ein Theil der Belegzellen. Während — nach ungefährer Schätzung — ⅚ derselben wohlerhalten schienen, zeigte der Rest eigenthümliche Abweichungen: sie hatten an Grösse zugenommen, öfters bis über das Doppelte hinaus. Das Protoplasma, das normalerweise als dichte, dunkle Körnelung die ganze Zelle bis auf den Kern erfüllt, war hier mehr oder weniger in seiner Masse reducirt und zu zarten, feinen Bälkchen angeordnet (Fig. 5, Taf. IV). Dieselben bildeten miteinander ein ziemlich regelmässiges Netzwerk, welches zwischen dem Kern und dem verdickten Rand der Zelle suspendirt war. Die Räume zwischen den Maschen des Netzwerkes waren farblos und durchsichtig. Wo die Einbusse an protoplasmatischer Substanz besonders gross war, nahm das Netzwerk nur einen Theil der Zelle ein, während der Rest vollkommen durchsichtig war. Umgekehrt hatten andere Zellen weniger Protoplasma eingebüsst, so dass sie halb mit dichtgekörnter Masse, halb mit einem engmaschigen Netzwerk erfüllt waren. Der Kern aller dieser Belegzellen war stets vergrössert und matter gefärbt als normal. — Es ist auffallend, dass die Veränderungen nie die Zellen des Drüsenhalses betrafen; auch am unteren Drüsenende habe ich sie nicht zu häufig beobachtet.

Der Magen B zeigte in übrigens nur wenigen seiner Belegzellen ähnliche, aber nicht so hochgradige Veränderungen. Die Vergrösserung der Zellen war mässig, das Netzwerk darin minder weitmaschig

Digitized by Google

als oben. Die grosse Mehrheit der Belegzellen war hier in anderer Weise verändert: theils waren sie hell und weniger dicht granulirt als die normalen; theils zeigten sie wieder in dem zum Lumen gewandten Abschnitt runde, scharf umrandete Vacuolen, die jedoch hier etwas grösser als in dem früher besprochenen Fall (II B) zu sein schienen. Auch die zweite Form von Vacuolen, die minder scharf abgegrenzten, im Innern der Zelle gelegenen, liess sich vielfach wahrnehmen. — Die Hauptzellen zeigten genau dasselbe Verhalten wie im vorigen Magen; sie waren grossentheils verkleinert und granulirt, nur unten am Grund hell.

Die beiden Hunde hatten auf den gleichen Eingriff nicht in gleicher Weise reagirt. Bei dem ersten hatten die Abscesse zu längerdauerndem Fieber geführt; doch nahm er bis zum Tode — wenn auch nur wenig — Nahrung zu sich. Bei dem zweiten trat das Fieber weniger hervor; doch stellte sich völlige Appetitlosigkeit ein, so dass er in den letzten Tagen vor dem Tode absolut nichts geniessen mochte. Es darf daher nicht Wunder nehmen, wenn die Veränderungen am Magen — so weit sie wenigstens die Belegzellen trafen — bei beiden Thieren verschieden waren.

Die Vergrösserung der Belegzellen, verbunden mit netzförmiger Anordnung ihres Protoplasmas, wurde in ausgesprochenem Maasse nur noch im menschlichen Magen, jedoch in keinem weiteren thierischen beobachtet. Ich habe — wie unten mitzutheilen — noch bei einem zweiten Hund andauerndes Fieber erhalten, aber hier durch acute Anämie, und es fehlten jene interessanten Veränderungen. Ob zwischen ihnen und speciell dem pyämischen Fieber eine besondere Beziehung obwaltet, müssen weitere Versuche lehren.

Die eigenthümlichen Netze kommen höchst wahrscheinlich infolge der Einlagerung einer fremden, festen oder flüssigen Substanz zwischen die protoplasmatische Masse der Belegzellen zu Stande. Diese Substanz ist völlig durchsichtig und in Hämatoxylin nicht färbbar — Weiteres vermag ich über sie nicht anzugeben. Ihr Eindringen in die Zellen bedingt eine Volumenszunahme, so dass sie sich oft um mehr als das Doppelte vergrössern. Das Protoplasma wird durch die fremde Substanz nach dem Zellrand hin comprimirt, der auf diese Weise ein sehr dichtgekörntes und dunkleres Aussehen bekommt.

Das Ganze erinnert lebhaft an einen Vorgang, wie er sich ganz normal in der Leber abspielt. Ihre Zellen sind im Ruhezustand getrübt und fein granulirt; während der Verdauung jedoch nehmen sie ein wesentlich anderes Aussehen an: sie enthalten glänzende Schollen aus Glykogen, das sich bei Zusatz von Flüssigkeiten auflöst. Ihr

Digitized by Google

Protoplasma ist peripher verdrängt und nur eine kleine Menge von Körnchen hält die Verbindung mit dem Kern aufrecht. Sie sind — in den Leberzellen regelmässig, in den vorliegenden Belegzellen grösstentheils — zu einem Netzwerk angeordnet, dessen Maschen scheinbar leere Räume umhüllen.

Die Einlagerung scheint übrigens neben dem verdrängenden und comprimirenden Einfluss auch einen degenerirenden auf das Zellprotoplasma ausüben zu können. Wenigstens fanden sich nicht so selten Zellen vor, die in ihrem Innern gar keine Körnchen mehr aufwiesen, so dass ihr Kern von einem völlig durchsichtigen Zellleib umgeben war.

Verschleimung der Epithelzellen, Schrumpfung und Granulirung der Hauptzellen und in geringerem Grade auch der Pyloruszellen, Durchwanderung vieler Leukocyten bestand bei beiden Thieren, wiewohl sie doch im nüchternen Zustand getödtet waren. Es sind dies Alles die anatomischen Kennzeichen eines Magenkatarrhs, der ja bei fieberhaften Krankheiten fast nie zu fehlen pflegt.

IV. Acute Anämie.

Blutentziehungen wurden lediglich zu dem Zwecke vorgenommen, um die Folgen der acuten Anämie für den Magen kennen zu lernen. Es stellte sich bald heraus, dass damit eine mehr oder minder bedeutende Temperaturveränderung einherging.[1]) Die Ergebnisse sind deshalb von vornherein als zweifelhaft anzusehen, insofern sie nicht der Anämie allein zu Gute kommen dürfen.

A. An einem 5 kg schweren Hunde, von etwas unter Mittelgrösse, wurden innerhalb 4 Tagen 2 Blutentziehungen zu je 100 ccm vorgenommen. Bei der Messung, die vor der zweiten Blutentziehung stattfand, betrug die Temperatur 40,1°; in den nächsten 6 Tagen bewegte sie sich zwischen 40° und 41,1°. In den letzten 35 Stunden vor dem Tode frass das Thier nichts, doch fand sich im Magen ziemlich viel trockener Inhalt vor.

B. Einem 4,45 kg schweren Hunde wurden im Zeitraum von 16 Tagen zuerst 100, dann 55, 70 und 40 ccm Blut entnommen. In dieser ganzen Zeit zeigte er Temperaturen zwischen 40,2° und 41°; alsdann trat jedoch, in den letzten 5 Tagen vor dem Tode, Erniedrigung der Temperatur bis zu 39° ein. Appetit war stets sehr rege; die letzte Mahlzeit ca. 15 Stunden a. m. Im Magen fanden sich viele Speisereste vor; die Schleimhaut war blass.

---

1) Diese Thatsache ist übrigens schon seit längerer Zeit bekannt. S. Tschudnowsky, Dissertation. Petersburg 1869; sowie Manassein, Chemische Beiträge zur Fieberlehre. Virchow's Archiv. 55. Bd. S. 438.

Digitized by Google

Im ersten Magen waren die Zellen des Oberflächenepithels meist stark verschleimt. Die Hauptzellen erschienen matt granulirt, ihr Kern rund und nach vorn gerückt. Die Belegzellen waren in einer Anzahl Präparate deutlich vermindert, in den anderen in der normalen Menge vertreten. Elemente, die man mit jener Verminderung in Beziehung hätte bringen können, wie Uebergangsbilder von einer Zellform zur anderen, Zerfall von Belegzellen u. dgl. waren jedoch nirgends nachweisbar. Wenn wirklich ein Uebergang existirt, so wird er kaum derartig rapide verlaufen, dass man nicht wenigstens einzelne Phasen desselben beobachten könnte. Ebenso fehlt jede Spur eines degenerativen Vorganges an den Belegzellen. Sie sahen völlig normal aus, hatten die charakteristische Schwarzfärbung, und nur vereinzelt zeigte sich eine geringe Aufhellung unmittelbar um den Kern herum, wie sie sich gewöhnlich nach längerer Nahrungsentziehung einstellt.

Demgemäss kann ich nicht zugeben, dass durch den vorliegenden Befund die Kupffer'sche Annahme vom Schwinden der Belegzellen unter pathologischen Bedingungen gestützt wird. Die Verminderung der Belegzellen erkläre ich vielmehr damit, dass die betreffenden Präparate wahrscheinlich aus der Uebergangszone stammen, wofür auch wesentlich das Verhalten der Magengrübchen in ihnen spricht, die hier viel tiefer als normal hinabreichen. Die Uebergangsregion wird in diesem Magen eine ungewöhnliche Breitenausdehnung besessen haben, so dass ich beim Einlegen Schleimhautstückchen als zum Fundus gehörig bezeichnete, die ihm in Wirklichkeit nicht angehören. Beim Menschen habe ich — mit Kupffer — die Uebergangsregion in der verschiedensten Ausdehnung gefunden; es ist daher leicht möglich, dass sie auch im Hundemagen zuweilen erheblich breiter ist, als bisher angenommen wurde.

Im Pylorus waren die Zellen ebenfalls granulirt. Manche Drüsen enthielten in ihrem Lumen noch das körnige, dunkel tingirte Secret. Das Oberflächenepithel war — im Gegensatz zu dem des Fundus — nur wenig verschleimt und partienweise noch völlig protoplasmatisch. Zahlreiche Lymphzellen durchwanderten es. Die Nussbaum'schen Zellen vermisste ich vollkommen.

Der zweite Hund hatte häufige Blutentziehungen mit anhaltendem Fieber durchgemacht — beides Momente, die nach Manassein[1]) die Verdauungsfähigkeit des Magensaftes in hohem Grade beeinträchtigen. Bereits bei Lebzeiten des Thieres liess jedoch sein jederzeit

1) l. c. S. 451.

Digitized by Google

reger Appetit und das relativ treffliche Befinden Zweifel aufkommen, ob jene Eingriffe auch im vorliegenden Falle wesentliche Verdauungsstörungen zur Folge hatten. Der anatomische Befund, soweit ich ihn an Hämatoxylin-Kali bichromicum-Präparaten feststellte, sprach ebensowenig dafür: Oberflächenepithel wie Drüsenzellen bieten durchaus normales Aussehen; die Pyloruszellen sind — entsprechend der kurzen Zeit, die seit der letzten Mahlzeit vergangen war — noch etwas granulirt und getrübt, die Hauptzellen bereits aufgehellt.

Erst die Behandlung mit Hämatoxylinalaun ergab einen Befund, den ich im normalen Hundemagen nirgends beobachtet. Man sieht hierbei zahlreiche echte Flemming'sche Kernfiguren zerstreut im Oberflächenepithel (Fig. 6, Taf. IV). Sie beschränken sich ausschliesslich auf solche Zellen desselben, die den Magengrübchen angehören, fehlen hingegen oben auf den Leisten.

Die Gestalt dieser Figuren entsprach allerdings nicht immer genau den bekannten Bildern Flemming's. Eine recht häufige Differenz bestand darin, dass die Fäden der Chromatinsubstanz mit einander conglutinirt waren und so ein tief dunkles Korn oder einen Stab bildeten, der nur durch seinen unregelmässigen, leicht gezackten Rand verrieth, dass er wahrscheinlich aus einer Reihe von Elementen zusammengesetzt war. Für die wahre Natur dieser Gebilde sprach jedoch ihre tiefe Tinction, der helle Hof ringsum und in erster Reihe der häufige Nachweis einer achromatischen Figur. Sehr charakteristisch war ferner ihre Localisation: sie lagen nie in einer Reihe mit den übrigen Zellkernen des Epithels, sondern mehr nach vorn, zum Lumen hin.

Die Conglutination der Fäden darf nicht Wunder nehmen. Die Präparate waren in Alkohol aufbewahrt — also in einer für die Erhaltung von Kernfiguren nicht eben günstigen Conservirungsflüssigkeit. Ich fand keine Gelegenheit nach der von Flemming angegebenen Methode zu arbeiten. Denn der Befund von Kerntheilungsfiguren — sowie auch von anderen eigenthümlichen Chromatinansammlungen in den Zellkernen, die ich späterhin beschreiben werde — war erst kurz vor Beendigung meiner Untersuchungen gemacht worden, als ich zufällig ein Präparat mit Immersionslinse betrachtete. Die angegebenen Merkmale genügen jedoch vollkommen, jene Gebilde als echte Kerntheilungsfiguren erscheinen zu lassen, und ein Zweifel kann um so weniger bestehen, als Flemming selbst wiederholt über das häufige Conglutiniren der Chromatinfäden in seinen Präparaten klagt.

Im vorliegenden Falle findet sich die Aequatorialplatten- und

Digitized by Google

die Diasterform besonders oft vor. Beide sind gewöhnlich gut erhalten und leicht kenntlich. Häufig begegnet man ferner an Stelle des Kernes einer Figur, die nach Art eines Hufeisens geformt ist, tief tingirt und von buckeligem, gezacktem Aussehen (Fig. 6 c, Taf. IV). Ich folge der Auffassung Flemming's[1]), der sie wiederholt in den Lymphzellen gesehen, und zweifle nicht, dass auch sie wahre mitotische Kerntheilungen darstellen, die nur schlecht fixirt sind.

Die Axe, in der die Kernfigur liegt, fällt nur selten mit der ihrer Zelle zusammen (Fig. 7 a, Taf. IV). Meist steht sie schräg oder geradezu senkrecht zu dieser. Flemming und Bockendahl[2]) haben auf diese häufige Richtungsdifferenz zwischen Kernfigur und Epithelzelle bereits aufmerksam gemacht.

Zu den Ersatzzellen steht übrigens keine der gefundenen Figuren in irgend wahrnehmbarer Beziehung.

Ueber Kernfiguren im Magenepithel liegen bis jetzt meines Wissens keine Beobachtungen vor. Ich fand sie im Hundemagen nur dieses eine Mal; sonst habe ich sie weder unter normalen noch unter pathologischen Verhältnissen jemals wiedergesehen. Gleichwohl möchte ich ihr häufiges Vorkommen im vorliegenden Falle nicht als etwas Pathologisches bezeichnen. Bekanntlich treten die Kernfiguren gern herdweise auf. Es ist daher sehr wohl möglich, dass die von mir mit Hämatoxylinalaun untersuchten Schleimhautpartien, die ja natürlich nur einen Bruchtheil der ganzen Magenschleimhaut bilden, zufällig keine Figuren enthielten, während sie in anderen, unbeobachtet gebliebenen Partieen vielleicht sehr zahlreich vorkamen.

V. Inanition.

Ich habe an einem Falle die Wirkung der Inanition untersucht, um zu sehen, ob die Aufhellung der Belegzellen vom Fieber oder von der dasselbe begleitenden mangelhaften Nahrungsaufnahme herrühre.

Der Hund hungerte 5 Tage. Die Zahl der Belegzellen, die helles Aussehen angenommen hatten, war ziemlich beschränkt, so dass bei Erkrankungen die mangelhafte Nahrungsaufnahme allein nur wenig die Aufhellung zu befördern scheint. Die Hauptzellen waren

1) Studien über Regeneration der Gewebe. Schultze's Arch. XXIV. Bd. S. 78.

2) Ueber die Regeneration des Trachealepithels. Schultze's Arch. XXIV. Bd. S. 366; sowie Flemming, Ueber die Regeneration verschiedener Epithelien durch mitotische Zelltheilung. Ebendas. S. 373.

Digitized by Google

Fig. 1.

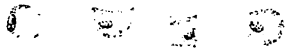


Fig. 2.

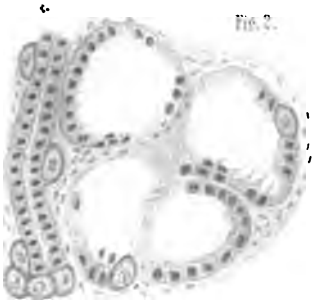


Fig. 3.

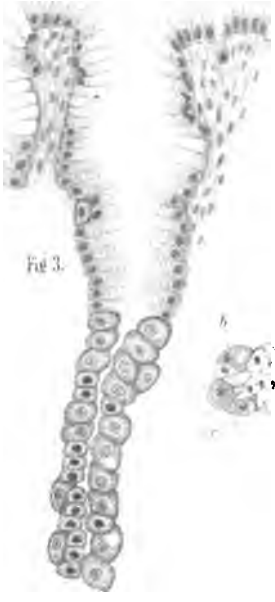


Fig. 5.

Fig. 4.

Fig. 7.

Fig. 8.

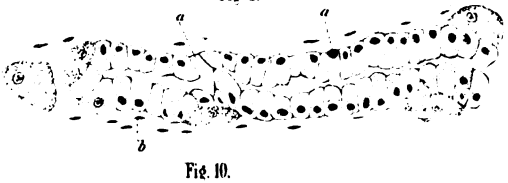


Fig. 6.

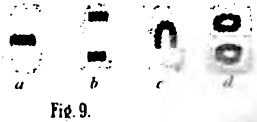


Fig. 10.

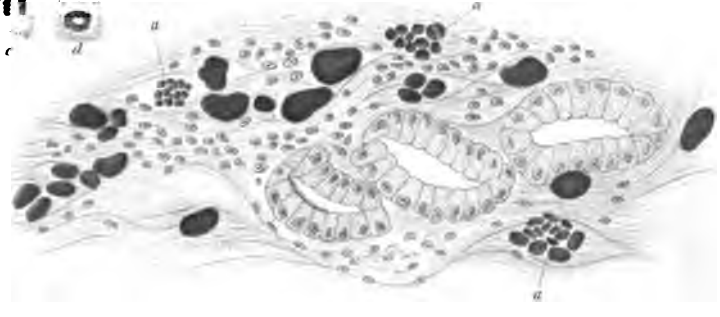


Fig. 9.

Fig. 11.

Fig. 12.

Fig. 13.

Sachs, Magenschleimhaut.

F. C. W. Vogel

Digitized by Google

Digitized by Google

getrübt und matt granulirt, das Oberflächenepithel leicht verschleimt. Es sind dies Beides die Kennzeichen einer schwachen Secretion, die vielleicht hervorgerufen und unterhalten wird durch den Reiz der andauernden Nahrungsentziehung.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IV.

Die Figuren 1—5 und 7 sind bei Hartnack, Oc. 2, Obj. 8, die Figur 6 ist bei Seibert, Oc. I, Obj. VII gezeichnet.

Die auf der Tafel noch enthaltenen Figuren 8—13 beziehen sich auf den in einem der nächsten Hefte dieses Archivs erscheinenden zweiten Theil der Arbeit.

Digitized by Google

IX.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität zu Prag.

7. Ueber die in abgestorbenen Geweben spontan eintretenden Veränderungen.

Von

Dr. Fr. Kraus,

Assistenten der II. medicinischen Klinik.

Die Arbeiten von Meissner[1]) und Hauser[2]) über das Vorkommen von Bacterien in den Organen gesunder Thiere haben es methodisch ermöglicht, die Veränderungen, welche in den Geweben anschliessend an das Absterben bei ausgeschlossener Fäulniss vor sich gehen, durch längere Zeiträume hindurch näher zu verfolgen. Meissner selbst hatte mikroskopische Structurveränderungen der in sterilisirtem Wasser aufbewahrten Organe nicht beschrieben. Aber auch Hauser beschränkte sich vorwiegend darauf, in endgültiger Weise den Nachweis zu führen, dass in den lebenden Geweben und den Gewebssäften keinerlei Bacterienformen enthalten sind. Von geweblichen Veränderungen zog er zwar chemische und morphologische Processe in Betracht, im Zusammenhange verfolgt aber hat er blos gewisse, auf fettige Entartung gedeutete Erscheinungen eines gänzlichen körnigen Zerfalles der Zellen. Nur beiläufig findet sich an einer Stelle (Versuch Nr. 9) angemerkt, dass Nieren nach langdauernder aseptischer Conservirung an feinen Querschnitten der gehärteten Organstücke noch deutlich die Nierenstructur im Allgemeinen erkennen liessen, wobei jedoch Kernfärbung nicht mehr eintrat und die einzelnen zelligen Elemente nicht mehr scharf von einander zu unterscheiden waren. Aus den Versuchsprotokollen Hauser's geht aber weiter nicht hervor, dass er

1) Rosenbach, Ueber einige fundamentale Fragen in der Lehre von den chirurgischen Infectionskrankheiten. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. XIII. Bd. S. 344.

2) Dieses Archiv. XX. Bd. S. 162.

Digitized by Google

an Präparaten, welche nach den modernen Methoden der Conservirung und Tinction behandelt waren, die feineren Gewebsveränderungen systematisch studirt hat.

Die erwähnten Angaben Hauser's über die „exquisite fettige Entartung" solcher fäulnissfrei erhaltener Organe ist für die Lehre der sogenannten Fettdegeneration im Allgemeinen und besonders für gewisse toxikologische Fragen bedeutungsvoll. Stellte sich Hauser's Auffassung als richtig heraus, dann lag zum ersten Male ein directer Beweis für die früher vielfach gehegte und seitens mancher Pathologen noch jetzt festgehaltene Vermuthung vor, dass absterbendes oder todtes zelliges Material auf eigene Kosten zu Fett umgewandelt werden könne. Die Vorstellungen aber, welche wir uns gegenwärtig über die Vorgänge bei der Fettbildung im Organismus und über die sogenannte Fettbildung aus Eiweiss bilden müssen, drängen zu einer chemischen Controle der einschlägigen Behauptungen Hauser's.

Da ferner die Untersuchung der bei längerer Aufbewahrung weich gewordenen Organe, wie sie von Hauser, ohne vorausgegangene Härtung, vorwiegend ausgeführt wurde, kaum mehr als eine ganz beiläufige Vorstellung von den feineren geweblichen Verhältnissen und leicht Anlass zu Täuschungen über die letzteren geben konnte, schien es erwünscht, die in histologischer Hinsicht überhaupt weniger eingehenden Mittheilungen Hauser's nach den oben angedeuteten Gesichtspunkten zu ergänzen. Insbesondere war methodisch zu untersuchen, ob es, gegenüber der Erfahrung, dass die Nekrose einer Zellgruppe oder eines Organes mit wahrnehmbaren Texturveränderungen unmittelbar nicht zusammenfällt, dem Gewebstode nachfolgende typische Veränderungen giebt, welche, unabhängig von vorausgegangenen nekrobiotischen Vorgängen, constant dann eintreten, wenn Organe oder Theile derselben unter dem Absterben innerhalb des Thierkörpers vergleichbaren Bedingungen, also vor Fäulniss und Vertrocknung geschützt, bei Bluttemperatur und freiem Zutritt von Sauerstoff längere Zeit sich überlassen bleiben. Da hierbei nicht blos alle sonst die Nekrose complicirenden Vorgänge, Colliquation, Mumificirung, reactive zellige Infiltration der Umgebung und Resorptions- und Vernarbungsvorgänge, sondern auch alle Bedingungen einer selbst blos regionären Circulation und jeder Form der Anschoppung ausgeschlossen waren, mussten die den Zellen selbst eigenthümlichen Veränderungen zu Tage treten.

Endlich war im Anschluss hieran noch aufzuklären, ob diese dem Absterben unter solchen Versuchsbedingungen nachfolgenden Veränderungen analog denjenigen bei der Nekrose sind, und ob sie

Digitized by Google

in letzter Linie abhängen von dem Processe des Absterbens der Gewebe selbst oder von demselben nachfolgenden mechanischen, thermischen und chemischen Vorgängen, welche ihre Bedingungen entweder vorwiegend innerhalb des weiterlebenden Gesammtorganismus finden, oder aber ganz unabhängig von demselben ablaufen.

I. Versuchsmethode.

Die hierbei zur Anwendung gelangte Versuchsmethode war durch die Vorschriften Meissner's und besonders durch die Arbeit von Hauser vorgezeichnet. Nur der Umstand, dass Bedingungen und Gelingen derartiger Versuche in bacteriologischer Hinsicht auch nach der letzterwähnten Arbeit noch discutirt wurden [1]), mag es rechtfertigen, wenn ich die im Laboratorium Hofmeister's übliche Technik solcher „Hauserversuche" eingehender beschreibe.

Jeder solche Versuch erfordert zweckmässig wenigstens drei wohleingeübte Personen, den eigentlichen Experimentator, welcher das Eröffnen der Leibeshöhle des Thieres und das Entnehmen der Organstücke vornimmt, einen Instrumentarius und noch einen Assistenten, welcher die Gefässe, in denen die Conservirung der Gewebstheile erfolgen soll, darreicht und versorgt.

Mit einer einzigen Ausnahme (wobei das Versuchsthier ein kleiner Hund war) wurden für die folgenden Untersuchungen ausschliesslich unmittelbar vor dem Experiment getödtete Kaninchen verwendet. Vor der Eröffnung der Leibeshöhle wurden die lebenswarmen Cadaver unter der strömenden Wasserleitung stark durchnässt, der Pelz mit Sublimat (1 : 1000) bespült [2]) und dann die Haut nach Umschneiden hinter den Vorderbeinen dem frei in der Luft gehaltenen Thiere thunlichst rasch nach rückwärts gezogen. Die freigelegte Thorax- und Bauchfläche wurde darauf nochmals mit Sublimat gewaschen und nun erst zur eigentlichen Operation das Thier mit seinem Rücken auf einen mit heissem Wasser zuvor gewaschenen und mit Sublimatlösung benetzten Tisch gelegt.

1) Zweifel, Tageblatt der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Strassburg. Nr. 6.

2) Die Anwendung des Sublimats ist eine Abweichung von der Methode Hauser's, welche darin ihre Rechtfertigung findet, dass es sich für meine Versuchszwecke zunächst um die möglichste Sicherung der Asepsis und erst in zweiter Linie um den Nachweis der absoluten Abwesenheit von Bacterien gehandelt hat. Da übrigens Sorge getragen wurde, dass die Organe selbst niemals mit der desinficirenden Lösung in Berührung kamen, bleibt wohl die Beweiskraft meiner Versuche auch in letzterer Hinsicht aufrecht.

Digitized by Google

Die zur Verwendung kommenden Instrumente waren vorher durch längeres Erhitzen auf 160° C. desinficirt und lagen bis unmittelbar vor dem Gebrauche auf einem Gestell, unter welchem die Flatterflamme eines Gasgebläses, dessen Luftstrom durch ein Wassertrommelgebläse erzeugt wurde, hinwegzog. So war es möglich, eine ganze Reihe von Instrumenten in wenigen Secunden zum Glühen zu bringen. Für das Durchschneiden der Bauchwand und zum Anschneiden der einzelnen Organe wurden jeweilig andere Instrumente verwendet, resp. die neuerdings verwendeten vom Instrumentarius frisch desinficirt und geglüht. Gehandhabt wurden fast ausschliesslich Pincette und Scheere und ein langer gekrümmter Haken.

Die Eröffnung der Bauchhöhle, womit regelmässig begonnen wurde, geschah rechts seitlich von der Medianlinie entsprechend dem rechten Leberlappen; der Einschnitt wurde später passend erweitert, so dass die einzelnen Organe möglichst lange von Bauchwand und Eingeweiden bedeckt blieben. Von den mittelst des Hakens unter sorgfältigster Vermeidung der Berührung mit der Bauchwand vorgezogenen Organen wurden Stücke entnommen in nachstehender Reihenfolge: Leber, rechte, dann linke Niere, eventuell Milz. Erst nach Herausnahme von Bruchtheilen der Unterleibsorgane wurde der Herzbeutel zur Gewinnung von Stücken des Herzens eröffnet. Schliesslich folgten noch Muskeln, Haut, Darm, Gehirn. In Betreff der drei letztgenannten Gewebe musste auf eine einfache aseptische Conservirung aus naheliegenden Gründen verzichtet werden, und deshalb wurden die betreffenden Theilstücke vorher oberflächlich mit Sublimat abgewaschen. Für rein histologische Versuche wurden im Allgemeinen kleine Stückchen, für die chemischen — der Fettbestimmung dienenden — grössere Stücke zu 5—6 g oder ganze Organe, z. B. die Nieren, entnommen.

Zur Aufbewahrung der Präparate dienten verschiedene Gefässe. Meist waren es verschieden grosse, sogenannte Fabrikseprouvetten, welche durch einen behufs leichterer Handhabung mit Drahthenkelvorrichtung versehenen Korkwattepfropf so verschlossen waren, dass die Luft freien Zutritt behielt. Für die zu rein histologischen Zwecken aufbewahrten Organstückchen wurden auch kleinere, durch einen einfachen Baumwollbausch geschützte Eprouvetten und blos in weiter unten ausführlich zur Sprache kommenden Fällen, wobei es sich um Aufbewahrung von Gewebstheilen im Kohlensäurestrom oder in einer Kohlensäureatmosphäre handelte, ein Volhard'sches U-förmiges Chlorcalciumrohr verwendet. Das letztere trug zu diesem Zwecke an allen Mündungen Wattebäusche und war an den Enden des U

Digitized by Google

ausserdem durch Kautschukpfropfen luftdicht verschlossen; das Gas trat beim Versuche zu und ab in analoger Weise wie bei einer Elementaranalyse. Die in Gebrauch kommenden Glasapparate, ausgenommen das letzterwähnte U-Rohr, waren zuvor bei 160° C. trocken, Watte und Korke erst im strömenden Dampfe und dann bei 140° C. mehrere Stunden trocken erhitzt, schliesslich, nach vollständiger Adjustirung, bei 140° C. nochmals trocken desinficirt worden.

Wenn nicht specielle Versuche eine Ausnahme nothwendig machten, kamen die Organtheile ohne Zusatzflüssigkeit und ohne aseptische Abspülungen direct, womöglich noch lebenswarm, in die Proberöhren und mit den letzteren in eine feuchte Kammer, welche in einen geräumigen, Tag und Nacht mit Gas geheizten und bei 37 bis 39° C. constant erhaltenen Brütofen gestellt wurde. Nur für ganz specielle Versuche wurden die Gewebsstücke in verschiedenen sterilisirten Flüssigkeiten — Salzpeptonfleischinfus, Hundeleberbouillon, defibrinirtes, schwach thymolisirtes Kaninchenblut — conservirt. Während der ganzen Versuchsdauer blieben über die Korkbaumwollpfröpfe der Reagensröhren schützende Kautschukkappen gezogen, welche den von der Wand der feuchten Kammer herabrinnenden und fallenden Tropfen den Zutritt wehrten. Die Versuchsdauer selbst wurde je nach den Zwecken des Versuches verschiedentlich abgestuft; für die Fettbestimmungen betrug die Zeit in der Mehrzahl der Versuche 14 Tage, nur in einem speciellen Falle 4 Wochen.

War der in Aussicht genommene Zeitpunkt gekommen, so wurde die abgesickerte Gewebsflüssigkeit und die Parenchymsubstanz an Deckglaspräparaten in der gegenwärtig hierfür üblichen Weise untersucht. Die Färbung der Bacterien geschah mit Gentianaviolett und nach der Gram'schen Methode. Nachherige Züchtungsversuche mit Gewebsstückchen in Nährgelatine wurden nicht ausgeführt. Ich stand deshalb davon ab, weil es ausser Zweifel schien, dass Keime, welche auf einem Nährboden, dem sie doch angepasst sein mussten, während der Versuchsdauer nicht einmal bis zur Nachweisbarkeit gediehen waren, um so weniger in einem minder angemessenen Medium wachsen würden.

Die nach bestimmten, innerhalb sehr weiter Grenzen mannigfachst abgestuften Zeiträumen an einer sehr grossen Reihe von Einzelpräparaten methodisch vorgenommene histologische Untersuchung der Gewebe erfolgte an frisch in physiologischer Kochsalzlösung zerzupften Präparaten, stets aber auch an mit Hämatoxylin gefärbten Schnittserien der in Alkohol und Flemming'scher Flüssigkeit gehärteten und in Celloidin eingebetteten Gewebsstücke.

Digitized by Google

Für die Fettbestimmungen musste die Methode entsprechend modificirt werden. Die adjustirten Eprouvetten wurden unmittelbar vor und nach der Füllung mit den lebensfeuchten Organstücken bis auf Centigramme genau ausgewogen. Auf die Wage wurden die Gläser entweder direct aus dem abgekühlten Trockenschrank, in dem sie sterilisirt worden waren, gebracht, oder sie befanden sich bis zu der möglichst unmittelbar vor dem Versuche ausgeführten Wägung und nachher bis zum Gebrauche in mit Sublimat desinficirten Glaskammern. Zur Bestimmung des Fettgehaltes selbst wurden je eine oder zwei Proben frisch, und eine je nach dem Versuchsergebniss verschiedene Anzahl anderer Proben nach Ablauf der Versuchszeit noch innerhalb der Eprouvetten mit Alkohol übergossen und das Ganze darauf ohne Substanzverlust in kleinen Porzellanschalen auf dem Wasserbade zur Trockne eingeengt. Die Fällung mit Alkohol geschah, um nachher ein leichteres Verreiben erzielen zu können. Der Rückstand wurde nämlich mit geglühtem Bimsstein verrieben und in Buretten, deren unteres schnabelförmiges Ende durch einen vorher mit Aether erschöpften Asbestpfropf verschlossen war, kalt mit Aether extrahirt, wie dies in einfacher Weise bei der technischen Milchanalyse geschieht. Die Extraction wurde so lange fortgesetzt, bis das in kleinen Kölbchen gesammelte, jeweilig abgedunstete Aetherextract — auf Decimilligramme ausgewogen — constantes Gewicht zeigte.

Bevor ich nunmehr zur Besprechung der Ergebnisse meiner Versuche übergehe, möchte ich in Rücksicht auf das eigentliche Ziel meiner Arbeit die bacteriologische Seite der Frage nur mit einigen Worten berühren. Wie bereits mehrfach hervorgehoben, ist die Frage des Vorkommens von Spaltpilzen oder deren Keimen im lebenden Parenchym von Hauser durch beweiskräftige Versuche negativ beantwortet worden. Hingegen erhob Zweifel (l. c.) den Einwand, dass wenigstens nicht in allen Versuchen Hauser's genügend hohe Temperaturen in Anwendung gekommen sind. Zweifel selbst hatte nämlich gefunden, dass Organtheile, welche bei gewissen niederen Temperaturen, nahe der unteren Grenze der von Hauser in Anwendung gezogenen, steril blieben, bei höherer Temperatur Bacterien entwickelten. In dieser Hinsicht nun lehren meine Versuche, dass auch bei Einfluss höherer Temperaturen (38—39° C.) die Organe pilzfrei blieben, wenn während des Versuches selbst nicht Infection von aussen erfolgte.

Im Innern der Organstücke wurden nämlich, wenn der Versuch rechtzeitig abgebrochen wurde, sobald an den Präparaten sichtbare

Digitized by Google

Pilzentwicklung eingetreten war, in keinem Falle Bacterien angetroffen. Soweit überhaupt Verpilzung eintrat, documentirten die Culturen ihre Herkunft genügend durch die Art und Weise, wie sie von einem bestimmten Punkte an der Oberfläche der Präparate sichtbar anwuchsen, und ferner durch den Umstand, dass bei eingetretener Pilzentwicklung wohl charakterisirte, im Laboratorium als heimisch bekannte Formen vorherrschten. So gedieh zum Beispiel auf den Lebern mit Vorliebe eine Coccusart, welche aus den Eiweisskörpern der Gewebe ohne stinkende Fäulniss Tyrosin abspaltet, das in solchen Fällen dann gewöhnlich in weissen glänzenden Rosetten ankrystallisirte. Die auf den Präparaten erzielten Bacterienformen wurden in der Regel nicht weiter reingezüchtet. Nur das Eine möchte ich in dieser Hinsicht zur weiteren Begründung der Annahme einer Infection von aussen noch anführen, dass ursprünglich durchaus nicht immer, wie nach Hauser zu erwarten war, Reinculturen vorgelegen haben.

In Betreff der Zahlen der bei den einzelnen Versuchen aseptisch erhaltenen Organe habe ich keine so günstigen Resultate erzielt wie Hauser. Es wurden im Ganzen 5 Versuche mit 2wöchentlicher, einer mit 4wöchentlicher Versuchsdauer angestellt. Von diesen Versuchen dürfen die zwei ersten, wo es den Experimentirenden noch an der nöthigen Uebung gebrach, unberücksichtigt bleiben, von sämmtlichen hierbei aufbewahrten Präparaten blieb ein einziges (Herz) steril. Für die 2 folgenden Versuche stellte sich das Verhältniss der pilzfrei erhaltenen Organstücke auf zwei und drei unter vier und sechs, und für den letzten 4wöchentlichen Versuch auf eins unter drei überhaupt conservirten Präparaten. Die einzelnen Organe sind hier als gleichwerthig in Rechnung gezogen, obwohl natürlich die Schwierigkeiten, ein Organ steril zu erhalten, desto grösser werden, je später in der Reihenfolge es dem Körper entnommen wurde.

Indem ich bezüglich der Deutung der angeführten Zahlenergebnisse, insbesondere bezüglich der stärkeren Beweiskraft der negativen Resultate bei derartigen Versuchen auf Hauser's Darstellung verweise, glaube ich die vorstehenden Versuchsergebnisse immerhin als eine Bestätigung der Angaben Hauser's ansehen zu können.

II. Die vermeintliche Verfettung abgestorbener Gewebe.

Wie eingangs ausgeführt, hatte sich diese Untersuchung zunächst das Ziel gesteckt, festzustellen, ob in abgestorbenen aseptisch gehaltenen Organen, wie nach Hauser's Angaben vermuthet werden musste, eine Fettbildung auf Kosten der Gewebssubstanzen stattfindet.

Digitized by Google

Meine einschlägigen Versuchsergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Organ, von welchem Stücke conservirt wurden	Aetherextract in Procenten			Bemerkungen
	des frischen	des conservirten Organes	nach einer Versuchsdauer von	
1. Kaninchenleber	3,59	a) 3,32 | 3,46 b) 3,60 | Mittel	2 Wochen	Von a ein Stückchen zur histologischen Untersuchung entnommen
2. Kaninchenleber	4,60	4,37	2 "	
3. Kaninchenniere	4,19	4,39	2 "	Verarbeitet wurden beide Nieren desselben Kaninchens. Gewicht dieser beiden Nieren: 5,27 u. 5,47 g
4. Kaninchenleber	3,44	3,68	4 "	

Für die Beurtheilung dieser Tabelle kommt erstlich zu erwägen, dass die vollkommene analytische Genauigkeit besonders der Wägung der Gewebstheile in den Proben durch die aseptischen Cautelen nothwendig etwas beeinträchtigt werden musste. Konnte doch bei der thunlichst rasch auszuführenden Entnahme der Organe unmöglich eine absolute Gleichförmigkeit der einzelnen Stücke in Bezug auf den Gehalt an Bindegewebe erzielt werden. Ferner bleibt zu rechtfertigen, dass das Aetherextract hier schlechtweg identisch genommen wurde mit Fett. Dies konnte aber um so mehr geschehen, als in der Histologie bekanntlich die Bezeichnung „Fett" in der That ungefähr sich deckt mit der Summe von Körpern, welche aus den Geweben durch Aetheralkohol extrahirbar sind. Zudem geht aus den Untersuchungen Leo's[1]) hervor, dass bei der acut einsetzenden Vermehrung des Aetheralkoholauszuges während der Phosphorintoxication wirklich die eigentlichen Fette den Hauptbestandtheil dieses Extractes ausmachen. Da endlich die Extracte, namentlich nach dem Eindunsten, eine mehr oder weniger dunkle Farbe annahmen, so ist zu vermuthen, dass kleine Quantitäten von Gallenfarbstoff in dieselben übergegangen waren. Bei der ausserordentlichen Färbekraft der Gallenpigmente ist es jedoch ausgeschlossen, dass hierdurch die analytischen Resultate merklich beeinflusst worden wären. Uebrigens musste wegen der gleichartigen Behandlung ein dadurch etwa verschuldeter Fehler in allen Proben gleichmässig zum Ausdruck kommen. Nimmt man noch die Leberbestimmung 1a der obigen Tabelle wegen des dort angedeuteten Grundes aus, so beträgt für die drei ersten wegen der gleichen Dauer

1) Zeitschrift für physiol. Chemie. IX. Bd. S. 469.

Digitized by Google

zu vergleichenden Versuche die Differenz des Aetherextractes im frischen Zustande und nach 2wöchentlicher Conservirung + 0,01, — 0,23, + 0,20 Proc.; nach 4wöchentlicher Aufbewahrung gewinne ich die Differenz 0,24, somit Zahlen, welche die Voraussetzung, es habe während der Versuchsdauer eine Neubildung von Fett stattgefunden, selbst in analytischer Hinsicht genügend widerlegen. Längere Versuchszeiten aber als 4 Wochen wurden nicht für nöthig gefunden, einmal, weil meine eigenen Versuche ergeben hatten, dass von der 2. zur 4. Woche eine Aenderung nicht eintrat, und ferner deshalb, weil nach Hauser's ausdrücklicher Angabe schon nach 7 Tagen der körnig-fettige Zerfall angetroffen wird und nach 14 Tagen bis 3 Wochen schon sehr weit vorgeschritten sein soll. Vom chemischen Standpunkte endlich ist es völlig unwahrscheinlich, dass ein so tiefgreifender Process unter den bei derartigen Versuchen obwaltenden latenten Bedingungen nach 4 Wochen beginnen würde, während er die ganze Zeit vorher auch nicht spurweise eingeleitet worden wäre.

III. Die morphologischen Veränderungen der aseptisch erhaltenen Organe.

Wie schon Hauser hervorgehoben hat, liegen nach Ablauf längerer Versuchszeiten die aufbewahrten Gewebstheile in einer allerdings nur sehr geringen Menge abgesickerter, mehr oder weniger blutig tingirter Flüssigkeit. Dem äusseren Ansehen nach fand ich die Stücke besonders da, wo sie dem Glase anlagen, stets vollkommen lebensfrisch, nur die freiliegende Oberfläche, wo die Verdunstung trotz der feuchten Atmosphäre etwas weiter vorgeschritten war, erschien leicht — meist mit bräunlicher Nuance — verfärbt. Der Geruch erinnerte an frische Fleischbrühe. Niemals bot das äussere Ansehen einen Anhaltspunkt für die Annahme einer Steatose. Fettkrystalle fanden sich als zarter Reif nur an der Oberfläche solcher Organe, welche, wie die Nieren, eine ausgesprochene Capsula adiposa besitzen. Bemerkenswerth erscheint mir ferner die gleichfalls schon von Hauser beobachtete erhebliche Consistenzverminderung bei der Mehrzahl der länger aufbewahrten Organe. Das Verhalten der Elasticität ist hierbei nicht völlig gleich; so werden z. B. lang conservirte Leberstücke fast breiig weich, Muskelstücke zwar auch weich, dabei aber deutlich zähe gefunden, Verschiedenheiten, welche jedenfalls mit dem ursprünglichen Aufbau der einzelnen Gewebe zusammenhängen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der frischen Objecte zeigte der Gesammtleib der Zellen entschieden Abmagerung

Digitized by Google

(wahrscheinlich infolge des Aussickerns des Gewebssaftes), und das Protoplasma bot eine von seiner normalen Structur abweichende Beschaffenheit, welche wiederum nach der Verschiedenheit der Zellformen und nach dem verschiedenen physiologischen Verhalten, besonders dem ursprünglichen Fettgehalt der Zellen, merkliche Differenzen erkennen liess. Die in dem Protoplasma nach verschiedener Zeit eintretenden Veränderungen bestehen in einer nur bei der Untersuchung im frischen Zustande deutlichen Umlagerung der feineren Bestandtheile der Zellsubstanz. Höher differenzirte Structurdetails, wie z. B. die Querstreifung der Muskelfasern, die Stäbchenstructur der „trüben" Nierenepithelien gehen dabei unter und die Zellen und ihre Derivate gewinnen das Ansehen von trübkörnigen oder kleinscholligen, zum Theil auch mehr homogenen Aggregaten, welche den ursprünglichen Zellcontour wiederholen. Der in Wirklichkeit nie fehlende Kernschwund kann in solchen (frischen) Objecten übersehen werden. Der physiologische Fettgehalt kommt besonders bei gewissen drüsigen Organen in Betracht. So erscheinen z. B. ursprünglich fettreiche Leberzellen nach längerer Conservirung gleichmässig mit Tröpfchen dicht erfüllt.

Die erwähnte veränderte Anordnung der Zellsubstanz im Zusammenhang mit dem Umstand, dass wegen der verminderten Consistenz und Elasticität die Gewebselemente bei der mechanischen Trennung (Zerzupfen) des Gewebes leichter als in der Norm ihren Zusammenhang sowie ihr charakteristisches Gefüge einbüssen, wobei die abgemagerten, destruirten Zellen nicht selten isolirt in der Zusatzflüssigkeit schwimmen, erklärt es wohl, besonders bei gleichzeitiger stärkerer physiologischer Fettinfiltration, wie Hauser zu der morphologischen Vorstellung eines fettig körnigen Zerfalles kommen konnte. Wenn jedoch Hauser den von ihm einmal als „exquisite Fettentartung" bezeichneten Process an einer anderen Stelle mit den bei einfachen Nekrosen eintretenden Veränderungen innerhalb des Organismus in eine Linie stellt, so ist das eine Auffassung, die wohl nur in rein histologischen Angaben älterer Untersucher einen Rückhalt findet.

Die genauere histologische Untersuchung der Organe nach Erhärtung der Präparate ergab übrigens, unabhängig von den Resultaten der Fettanalysen, dass hier ein anderer Process vorliegt, als Zerfall durch Fettdegeneration. Auch bei den am weitest gediehenen Veränderungen ergab sich, dass die Gewebe vollständig ihren Zusammenhalt bewahren, sowohl was die gewebliche Gesammtanordnung, als was die einzelnen zelligen Elemente betrifft, wenn auch die einzelnen Zellgrenzen nur verwaschen gezeichnet erscheinen. Nur

Digitized by Google

hatte das Protoplasma seine feineren Structurdifferenzen eingebüsst; es zeigte nach der Fixirung ein homogenes Ansehen, wie es von mancher Seite als „fibrinähnlich", von anderer als „hyalin" bezeichnet wurde. Gemeinsam war ferner allen Geweben die schlechte, nur mehr diffuse Tingirbarkeit und die starke Election für Pikrinsäure (aus Pikrocarmin). Sämmtliche Zellkerne fehlten.

Die nähere Art und Weise des Zustandekommens dieser Veränderungen ist nicht völlig gleich für die einzelnen Zellformen. Die Zwischenstadien, durch welche hindurch das Protoplasma die erwähnte Umlagerung eingeht, treten wiederum bei der Untersuchung frischer Präparate deutlicher hervor. Im Beginn kann hierbei die normale Gewebsstructur fast schärfer als gewöhnlich gezeichnet erscheinen. So kenne ich kein besseres Mittel, in einfacher Weise die sogenannten „Stäbchen" der „trüben" Nierenepithelien darzustellen, als frische Nierenstücke kurze Zeit der feuchten Wärme auszusetzen. Bei den Muskelfasern wird zunächst die Längsstreifung sehr deutlich, erst später schwinden Quer- und Längsstreifung. Die Zwischensubstanz des Bindegewebes behält sehr lange ihre leckig-fibrilläre Anordnung, nach längerer Aufbewahrung erst werden die Bündel zum Theil homogen, „hyalin", wie in den sogenannten Amyloidtumoren. Die Homogenität der Protoplasmen ist nach Härtung in Alkohol und in Flemming'scher Flüssigkeit stets ausgesprochener, offenbar indem die Eiweisskörper, welche, eigenthümlich aggregirt, das körnige und schollige Aussehen der Zellen bei der frischen Untersuchung bedingten, bei der Coagulation in der Fixationsflüssigkeit partiell versintern.

Typisch gleichförmig hingegen läuft der Kernschwund ab. Er wird eingeleitet durch allmähliches Schwinden der Contouren des Zellkernes, wobei die Chromatinsubstanz ohne ein eigentliches Ausziehen des Nucleins zu Fäden und ohne regelmässige Theilungsflächen in mehrere kleine Abschnitte zerfällt. Dem eigentlichen Schwunde geht in den grösseren (Drüsen-)Kernen eine veränderte Anordnung des Chromatins voraus, indem das letztere ringförmig zunächst an der Kernperipherie sich sammelt und die sogenannte chromatische Kernmembran ungleichmässig verdickt wird. Auch später haben die aus dem secundären Zerfalle resultirenden, kräftig sich tingirenden Fragmente noch häufig eine gewisse polare Anordnung. Schliesslich sind an Stelle der Zellkerne unregelmässige Körner- und Körnchenhaufen übrig, welche nur allmählich, indem einzelne zerstreute Körner in den Zellen und der Zwischensubstanz noch längere Zeit nachweisbar bleiben, verschwinden.

Digitized by Google

Die vorstehend mitgetheilten Beobachtungen an den Zellkernen stehen in morphologischer Hinsicht nicht vereinzelt da. Als der pathologischen Proliferation dienend bei verschiedenen Processen hat Arnold[1]) bis zu einem gewissen Punkte ähnliche Vorgänge als directe und indirecte Kernfragmentirung beschrieben. Aber auch als nicht zu bezweifelnde Involutionserscheinung liegen ältere und neuere derartige Beobachtungen von Neumann[2]), Löwit[3]) und besonders von Pfitzner[4]) vor. Während sich die Angaben der beiden erstgenannten Forscher auf die Art des Kernschwundes in den Blutzellen beziehen, hat Pfitzner ausserdem bei sehr verschiedenen Zuständen der Gewebe, welche jedoch sämmtlich der Nekrose nahestehen, bei „seniler Atrophie" der Zellen nach umschriebenen Verätzungen und in bösartigen Neubildungen gewisse als morphologische und chemische Deconstitution gedeutete Vorgänge am Chromatin der Zellkerne beschrieben, von welchen diejenigen der ersteren Kategorie (die morphologische Deconstitution) den oben beschriebenen Kernveränderungen an die Seite zu stellen sind. Insbesondere gilt dies von der sogenannten „Maulbeerform" Pfitzner's, einer Form des Zellkernes, welche in der Art entsteht, dass das complicirte Gerüstwerk des Kernes zu gröberen Abschnitten zusammenfliesst und schliesslich in getrennte Klumpen zerfällt. Nach Pfitzner sollen diese Trümmer noch in einer gemeinsamen Höhlung im Zellinnern eingeschlossen sein, nach meinen Erfahrungen könnte dies aber nur während einer Phase des ganzen Processes der Fall sein. Ob ferner die von Flemming[5]) in Eizellen als Ausdruck des Follikelschwundes beobachteten verzerrten karyokinetischen Figuren wenigstens zum Theil hierhergehören, bleibe dahingestellt.

Inwiefern, abgesehen von der rein morphologischen Analogie, noch anderweitige Beziehungen zwischen den vorstehend citirten Beobachtungen und den oben geschilderten Kernveränderungen bestehen, wird aus dem Späteren hervorgehen.

IV. Zeitliches und örtliches Auftreten des Kernschwundes.

Der Kernschwund tritt nicht in allen Gewebselementen gleichzeitig ein, es bestehen hierin Differenzen nicht blos für Zellen ver-

1) Virchow's Archiv. 93. Bd. S. 1.
2) Archiv der Heilkunde. XV. Bd. S. 441.
3) Sitzungsber. d. Wiener Akademie. LXXXVIII. Bd. 3. Abth. S. 356.
4) Virchow's Archiv. 103. Bd. S. 275.
5) Archiv f. Anatomie. 1885. S. 221.

Digitized by Google

schiedener Gewebe, sondern selbst für functionell verschiedene Zellen desselben Organes. Am raschesten gehen die Kerne unter in den drüsigen Parenchymen, in Leber, Speicheldrüsen und Nieren. Nach 11—14 Stunden schon waren in meinen Versuchen in Leberstücken einzelne Kerne in Zerfall begriffen, nach 24 Stunden fehlten bereits die Kerne in fast sämmtlichen Drüsenzellen, während in den übrigen Zellen und im Zwischengewebe sich in dieser Zeit noch stellenweise Körnerhäufchen fanden; zwischen 35—50 Stunden erreichte der Kernschwund seine Vollendung. Auch das Speicheldrüsengewebe war nach 24 Stunden fast kernlos. Besonders interessant verhielten sich die Nieren; hier war unter allen den von mir untersuchten Organen das zeitliche Missverhältniss im Untergang der Kerne und zwar jener des „trüben" (besonders in den gewundenen Kanälchen) und des „durchsichtigen" Epithels am meisten auffallend. Die Epithelzellen der ersteren Art gingen viel rascher, schon nach 14 Stunden, und in besonders typischer Weise Veränderungen (Randstellung, Fragmentirung des Chromatins) ein. Es folgte dann ein — nach 24 Stunden beginnendes — Stadium, in welchem die gewundenen Kanälchen und das Kapselepithel der Glomeruli sich kernlos darstellten, während das übrige Gewebe noch scharf tingirbare oder doch nur wenig veränderte Kerne enthielt. Erst viel später, nach dem 6. Tage, zeigten auch die Epithelien der Sammelröhrchen ähnliche Veränderungen und erst nach 14 Tagen war der Kernschwund in allen Nierenepithelien vollständig. Es ist gewiss, besonders mit Rücksicht auf weiter unten folgende Gründe, bedeutungsvoll, dass der physiologisch wichtigste Theil des Nierenparenchyms gleichzeitig der mindest widerstandsfähige ist. In der Leber machten sich derartige Unterschiede kaum bemerkbar, nur schien es, als ob der Kernzerfall im Centrum der Läppchen und in der nächsten Umgebung von Gefässen mit Vorliebe einsetzen würde. — Milzgewebe und Ganglienzellen (Gehirn) zeigten, nicht völlig im Einklang mit den herrschenden Vorstellungen, grössere Resistenz. Die Zellen des Milzgewebes waren nach 24 Stunden noch zum grösseren Theile, die Ganglienzellen noch am 5. Tage kernhaltig. In noch höherem Grade widerstandsfähig erwiesen sich ferner die Kerne der Muskelfasern. Nach 6 Tagen erst fehlte ein Theil derselben und bis 2 Wochen dauerte es, ehe der Kernschwund vollendet war. Unzweifelhaft die grösste Widerstandsfähigkeit jedoch wiesen die Kerne der Bindesubstanzen und der Gefässe auf. Zu einer Zeit, wo z. B. das ganze Drüsengewebe der Leber schon keinen Kern mehr darbot, waren die Kerne des Bindegewebes, der Capillaren und kleinen Gefässe völlig unversehrt und äusserst scharf tingirbar.

Digitized by Google

In den Nieren mit kernlosen gewundenen Kanälchen hoben sich die bis auf das Kapselepithel völlig unveränderten Glomeruli sehr scharf ab. In Stücken des Herzmuskels zeigte selbst nach 14 Tagen das eingelagerte Fettgewebe noch vereinzelte tingirbare Kerne. Eine der Lebern in meinen Versuchen enthielt zufällig ein pathologisches Gewebe: in Knötchenform umschriebene kleinzellige Infiltrate um Gefässe und Gallengänge. Die Zellen dieses Gewebes erwiesen sich gleichfalls widerstandskräftiger als die Leberepithelien.

Ich habe die Befunde an den verschiedenen Geweben ausführlicher mitgetheilt, weil sie geeignet sind, manche Vorurtheile über ihre Resistenzfähigkeit zu widerlegen.

Alle meine Erfahrungen stimmten darin überein, dass, wenn der Kernschwund vollendet war, auch das Protoplasma in entsprechender Weise die oben geschilderte Homogenität und diffuse Tinction zeigte und das Blut in den kleinen Gefässen zu bräunlich krümeligen und scholligen Massen zerfallen war. Die durch beide parallel gehenden Processe gesetzte Aenderung des geweblichen Gesammtbildes äusserte sich nicht in allen Organen im gleichen Grade. Während z. B. Muskeln (Herz) nur mehr ein Convolut dünner, durchscheinender Bündel ohne Kerne darstellten, war die allgemeine Leber- und Nierenstructur nicht stärker verändert als in einem Niereninfarct.

V. Versuch einer Verwerthung des Beobachteten für die Lehre von der Nekrose.

Sollen die bis jetzt mitgetheilten Versuchsergebnisse eine allgemeinere Verwerthung finden, so erhebt sich vor Allem die Frage, ob die in derart aseptisch aufbewahrten Präparaten sich abspielenden Vorgänge vergleichbar sind mit denjenigen, welche sich dem circumscripten Gewebstode innerhalb des Organismus anschliessen.

Es sei zur Discussion dieser Frage zunächst gestattet, die für den Kernschwund bei der Nekrose bis jetzt ermittelten Thatsachen in Kürze zusammenzufassen. Dass bei fettiger Nekrobiose, wo die ganze Zelle buchstäblich zerfällt, die Kerne schliesslich gleichfalls schwinden, ist bekannt, seitdem man überhaupt den Involutionszuständen der Zellen Aufmerksamkeit zugewendet hat. Begreiflicherweise jedoch hat der Kernschwund unter solchen Verhältnissen nur ein sehr untergeordnetes Interesse. Genauer wurden unter Umständen, wo der Kern vor der Zelle unterging, die Phasen des Kernschwundes und das gleichzeitige Verhalten des Zellprotoplasmas zu-

Digitized by Google

erst von E. Wagner[1]) und später besonders sorgfältig von Weigert[2]) verfolgt. Weigert erkannte in dem Kernschwund ein nach seiner Vorstellung nicht constantes, sondern für eine bestimmte Form des Gewebstodes charakteristisches Zeichen der Nekrotisirung von Zellen. In Betreff des näheren Vorganges schwankte er zwischen den Annahmen einer Auflösung des Kernes als solchen oder einer Ausschwemmung blos des Nucleins. Nähere Angaben betreffs des zeitlichen Eintretens des Kernschwundes hat er nicht gemacht. Doch haben Cohnheim[3]) und besonders Litten[4]) zwar nur vereinzelte, doch werthvolle Beobachtungen in dieser Richtung mitgetheilt.

Ich stehe nun nicht an, die in meinen Versuchen beobachtete Fragmentirung und das schliessliche Schwinden des Zellkernes dem Kernschwund bei der Nekrose an die Seite zu stellen. Begründet erscheint diese Auffassung zunächst durch die morphologische Analogie im Ablauf der ganzen Veränderung in beiden Fällen. Ausser den erwähnten, theilweise direct hierher zu beziehenden Beobachtungen Pfitzner's hat schon Cohnheim[5]) bei unzweifelhaften Nekrosen, in der unmittelbaren Nähe von Aetzschorfen, Kernzerfall und Kernschwund unter Bildung kleiner Fragmente gesehen, und ich selbst konnte eine ganz ähnliche Fragmentirung wie die oben beschriebene im Bereiche miliarer nekrotischer Herde nach Embolisirung mit Kokken nachweisen. Ferner ist ein nach der geschilderten Methode entsprechend lange aufbewahrtes Nierenstück nach der ganzen Gewebsstructur und nach den Tinctionsverhältnissen nicht zu unterscheiden von einem anämischen Niereninfarct, und ein ebensolches Muskelpräparat (Herz) gleicht, abgesehen von den unter pathologischen Verhältnissen jeweilig hinzutretenden complicirenden Processen, vollkommen einem myomalacischen Herde. Selbst das gemeinsame Vorkommen von wohlerhaltenem Bindegewebe und abgestorbenem Parenchym ist beim umschriebenen Gewebstod kein ungeläufiges Bild.

Ein zweiter Grund ist, dass auch die von mir ermittelten zeitlichen Verhältnisse des Kernschwundes zu den Erfahrungen stimmen,

1) Archiv der Heilkunde. VII. Bd. S. 481.

2) Anatomische Beiträge zur Lehre von den Pocken. II. Bd. 1875; Virchow's Archiv. 79. Bd. S. 94; und 4 kritische Aufsätze in: Deutsche medicin. Wochenschrift. 1885. Nr. 44, 45, 46, 47. Der obige Text bezieht sich stets auf die letzteren, alle früheren Arbeiten resumirenden Artikel.

3) Allgemeine Pathologie. S. 458.

4) Zeitschrift für klin. Medicin. I. Bd. S. 131.

5) l. c. S. 459.

Digitized by Google

welche über den Untergang der Zellkerne bei der Nekrose vorliegen. Insbesondere decken sich meine auf die Hinfälligkeit besonders des Drüsengewebes bezüglichen Versuchsergebnisse bemerkenswertherweise mit den von Litten beim experimentell erzeugten Infarct gewonnenen.

Neigt man nun der Annahme einer Analogie dieser beiden Processe zu, dann gewinnen die oben beschriebenen Befunde eine erhöhte Bedeutung. Zunächst erscheinen die früher citirten, unter verschiedensten Verhältnissen gemachten Beobachtungen über die Kernfragmentirung hier gewissermaassen auf den allgemeinsten Fall zurückgeführt. Ausserdem ist dann die von mir befolgte Versuchsmethode ein einfaches Mittel, die Folgen des Gewebstodes ohne complicirende Nebenprocesse anschaulich zu machen. Endlich aber erhält der mit der Nekrose verknüpfte Kernschwund eine viel allgemeinere und wesentlich andere Bedeutung, als bisher von der berufensten Seite war angenommen worden. Das Schwinden des Zellkernes ist dann eine ganz typische, dem Absterben als solchem überhaupt folgende Erscheinung, kein diagnostisches Merkmal einer bestimmten, biochemisch oder anderweitig zu definirenden Form der Nekrotisirung.

VI. Das Zustandekommen des Kernschwundes und Weigert's Coagulationshypothese.

Weigert nimmt bekanntlich an, dass bei der Nekrose mit Kernschwund (Coagulationsnekrose) ein der Blutgerinnung analoger Vorgang Platz greife. Er hat diese Hypothese im Laufe der Zeit verschieden modificirt, zuletzt aber den von Rauschenbach[1]) über gewisse biologische Bedingungen der Fibringerinnung ausgesprochenen Ideen angepasst. Rauschenbach nämlich lässt das Fibrin entstehen durch Einwirkung von Plasma auf todte Zellsubstanz (der Leukocyten). Das Plasma zerstört die Leukocyten, diese aber wiederum das Plasma unter Fibrinabscheidung und Bildung von Serum, das seinerseits im Gegentheil die Leukocyten conservirt. Bei der erwähnten Einwirkung erschöpft sich also leicht die gerinnungserzeugende Kraft des Plasmas. Damit demnach, argumentirt Weigert, die Gerinnung der in sämmtlichen Protoplasmen angenommenen gerinnungsfähigen Substanzen innerhalb der in diesem Falle unversehrten Zellen wirklich erfolge, muss das gebildete Serum beständig aus

1) Maly's Jahresbericht üb. d. Fortschritte d. Thierchemie. XIII. Bd. 1883.

Digitized by Google

den coagulirten Zellcomplexen wieder fortgeschafft werden. Ein solcher Wechsel aber erfordere eine Durchströmung mit Plasma, keine blosse Durchtränkung. Plasmamengen, wie sie z. B. ein in die Bauchhöhle eines Warmblüters eingebrachtes Gewebsstück umspülen, genügen deshalb für eine solche Coagulirung nicht, es sei eine eigentliche Circulation, kurz die Mitwirkung des lebenden Organismus nöthig. Eine Niere, deren Gefässe 2 Stunden ligirt geblieben, ist nach Litten functionell todt und doch morphologisch anscheinend unverändert, hat sie aber 24 Stunden im Körper verweilt, zeigt sie den typischen Befund des Infarctes. Ein abgestorbenes, ausgekühltes Nierenstück hingegen enthält sämmtliche Kerne: folglich ist es nicht das Absterben allein, sondern mit das Verweilen im Körper, die auch nach der Unterbindung restirende Plasmacirculation, welche den Kernschwund veranlasst.

Die angedeutete Coagulationshypothese setzt sonach 1. Gerinnung, 2. Durchströmung der Zellen mit Plasma voraus. Bei der Bedeutung, welche der Kernschwund für die Auffassung pathologischer Vorgänge erhalten hat, lohnt es sich, den Antheil, den diese Momente an dem Zustandekommen der in meinen Versuchen beobachteten und analoger Kernveränderungen haben können, näher zu untersuchen.

Wenn der Kernschwund mit Inbegriff der gleichzeitigen Protoplasmaumlagerungen als ein Coagulationsvorgang aufgefasst wird, muss er entweder direct als Gerinnungsprocess erkennbar sein, oder er muss wenigstens Veränderungen veranlassen, wie sie gemeiniglich durch eine Gerinnung hervorgerufen werden. Die Möglichkeit, den Gerinnungsprocess in den Zellen selbst zu beobachten, ist durch die Kleinheit des Objectes, welches zwar eine optische, nicht aber eine mechanische und chemische Untersuchung gestattet, ausgeschlossen. Es bleibt daher zu prüfen, ob die Veränderungen einem Coagulationsvorgange entsprechen. Dies ist jedoch, wie eine vorurtheilsfreie Betrachtung lehrt, nicht der Fall. Eine jede Gerinnung hat, dem Sinne des Wortes nach, die Ueberführung eines flüssigen Substrates in einen festen Zustand und damit nothwendig eine Fixation der in dem Substrat suspendirten kleinsten Elemente zur Folge. Hierauf beruht ja die conservirende Wirkung der chemischen Härtungsmittel. Eine derartige Fixirung, wie z. B. durch Alkohol oder durch Erhitzen, hat an sich niemals Kernschwund zur Folge. Wenn bei bestimmten pathologischen Vorgängen, welche gleichfalls als Gerinnung bezeichnet werden, z. B. beim weissen Thrombus, Zerfall von zelligen Elementen beobachtet wird, so hat das mit dem chemischen Gerinnungsprocesse als solchem nichts gemein. Aber das Gleiche gilt

Digitized by Google

auch für spontane fermentative Gerinnungen. Wir kennen mit Sicherheit nur einen in den geformten Elementen des Thierkörpers ablaufenden Gerinnungsvorgang, die Muskelstarre, ein Vorgang, welcher hier um so eher als Beispiel herangezogen zu werden verdient, als er gleichfalls einen postmortalen Process darstellt. Die Muskelstarre aber hat keine wesentlichen Veränderungen der Zell- und Kernstructur im Gefolge, sie lässt die im lebenden Muskel nachweisbaren Einzelheiten nur noch deutlicher hervortreten. Und auch die Gerinnung des Blutes bringt als solche nicht geformte Elemente zum Zerfall oder zum Verschwinden, denn der angenommene Zerfall weisser Blutkörperchen ist nach der auch von Weigert festgehaltenen Anschauung A. Schmidt's nicht Folge, sondern Ursache der Gerinnung und kann daher nicht mit einer Gerinnung anderer Gewebselemente, für die ein Zerfall auch nicht einmal behauptet worden ist, in Parallele gestellt werden. Ferner widerspricht es dem gewöhnlichen Sinne des Wortes „Gerinnung", anzunehmen, dass dieselbe sich nicht in kurzer Zeit, sondern erst im Laufe von Tagen oder selbst Wochen abspielt. Endlich erscheint es als ein Widerspruch oder doch als sehr merkwürdig, dass ein bereits spontan geronnenes Gewebe nachträglich noch einmal eine Spontangerinnung durchmachen sollte, eine Annahme, die unvermeidlich ist, wenn man die Veränderungen, welche der todtenstarre Muskel an seinem Protoplasma und seinen Kernen bei Blutwärme nach meinen Versuchen erfährt, als einen Coagulationsvorgang auffassen will. Bedenkt man ferner, dass wir von den spontan gerinnenden fibrinogenähnlichen Substanzen der thierischen Zelle mit Ausnahme der quergestreiften Muskelfaser nur höchst unvollständige Kenntniss haben, so wird man um so mehr geneigt sein, auf die Coagulationshypothese zu verzichten, je mehr man zu dem Bewusstsein kommt, dass die Annahme einer fermentativen Gerinnung an sich nichts Aufklärendes enthält und die Frage nur von dem morphologischen auf das dunkle Gebiet der Fermentchemie hinüberspielt.

Da nun die Gerinnung jene an den Kernen und im Protoplasma beobachteten Veränderungen für sich nicht erklärt, ist es um so wichtiger, den Einfluss der in Weigert's Hypothese so sehr betonten Plasmadurchströmung sicher zu stellen. Der Annahme, dass der Vorgang des Kernschwundes von dem Fortbestehen einer regionären Circulation abhängig sei, sind die oben angeführten Beobachtungen nicht günstig. Bei den isolirten Leber- und Nierenstücken kann von einer Durchströmung im Sinne Weigert's nicht wohl die Rede sein. Trotz der in ihnen verbliebenen geringen Plasmamenge

Digitized by Google

traten in der Wärme die beschriebenen Veränderungen ein. Da das Plasma bekanntlich in der Kälte später als in der Wärme gerinnt, so müsste Aufbewahren in der Kälte die Plasmadurchschwemmung und damit den Kernschwund begünstigen. Es ist dies jedoch, wie ich hier vorgreifend bemerken will, nicht der Fall.

Nicht günstiger für die Durchströmungshypothese gestalten sich die Verhältnisse, die sich bei dem längeren Verweilen abgestorbener Organe im lebenden Organismus ergeben. Um einen Maassstab für die Grösse der unter solchen Verhältnissen restirenden regionären Circulation zu gewinnen, stellte ich vor Allem die Circulations- und Diffusionsgrösse in einem Organe, welches innerhalb des Thierkörpers der anämischen Nekrosirung ausgesetzt ist, fest. Ich unterband nach dem Vorgange Litten's einem Kaninchen Arterie und Vene der einen Niere und infundirte darauf dem Thier aus einer Burette sehr allmählich, so dass die Herzaction nicht leiden konnte, durch die Vena jugularis eine genügende Menge einer Heidenhain'schen Indigcarminlösung. Nach Ablauf von 2 Stunden fand ich die ligirte Niere des in typischer Weise blaugefärbten Thieres nur sehr wenig angeschwollen, und trotz der bekannten Election des Nierenparenchyms für den Farbkörper zeigte das Gewebe kaum einen bläulichen Stich. Das Eintreten von Plasma in eine Niere, deren Gefässe unterbunden sind, erfolgt also in kaum erkennbarer Weise; ein eigentlicher, zu- und abfliessender Plasmastrom ist hier ganz unwahrscheinlich. Und doch hat Litten bei dieser geringen Grösse der Durchströmung Infarct mit den typischen Veränderungen des Gewebes, speciell mit Kernschwund erzielt.

Nach Weigert sollte ferner eine Durchtränkung mit Plasma, wie sie in der thierischen Leibeshöhle gegeben ist, nicht genügen, Kernschwund hervorzurufen. Hierin hatten übrigens auch andere Forscher, z. B. Baumgarten[1]), Weigert beigepflichtet. Baumgarten fand, dass Nierenstückchen ihre Kerne nicht einbüssen, wenn sie in den Peritonealsack von Thieren eingebracht werden. Weigert ging daraufhin so weit, zu behaupten, dass es gegen die von ihm vertretene Auffassung der Coagulationsnekrose sprechen würde, wenn Baumgarten andere Resultate erzielt hätte. Ich habe nun gleichfalls Leber- und Nierenstücke, welche einem Kaninchen unter aseptischen Cautelen entnommen und durch oberflächliche Sublimatbespülung desinficirt waren, einem zweiten Kaninchen mittelst aseptischer Laparotomie in die Bauchhöhle gebracht und daselbst

1) Zeitschrift f. klin. Medicin. IX. Bd. S. 106. Anmerkung 3.

Digitized by Google

50 Stunden verweilen lassen. Bei der nach Ablauf dieses Zeitraumes vorgenommenen neuerlichen Eröffnung der Bauchhöhle fand ich die Gewebsstücke locker an der hinteren Bauchwand fixirt, jedoch durchaus keine diffuse Peritonitis. Die Oberfläche der Organstücke war (offenbar durch Wanderzellen) weisslich gefärbt, die Consistenz des Parenchyms vermindert. Der histologische Befund in beiden Organen aber entsprach in zeitlicher Hinsicht und nach den morphologischen Veränderungen ganz demjenigen in gleichzeitig entnommenen und aseptisch bei 37° aufbewahrten Controlpräparaten. Doch muss ich hinzufügen, dass ich wie Weigert und Baumgarten an der Peripherie der versenkten Stücke die Erscheinungen etwas weiter, bis zu vollständigem Kernschwund, gediehen fand. Von einer Durchwachsung der Organstücke mit neuem Gewebe war natürlich keine Rede. Gegenüber diesem nicht zweifelhaften Ergebnisse kann ich mir die älteren Angaben nur daraus erklären, dass man über die Zeit, welche der Kernschwund in verschiedenen Geweben zu seiner Entwicklung braucht, keine Erfahrungen hatte und vielleicht die ersten Stadien desselben vernachlässigte. Das Zustandekommen des Kernschwundes ist sonach auch von einer Durchströmung mit Plasma unabhängig. Allenfalls könnte man den Umstand, dass die Kernveränderung an der Oberfläche der Stücke am weitesten fortgeschritten war, zu Gunsten eines geringen Einflusses des umspülenden Plasmas geltend machen. Doch bedeutet dieser Einfluss kein ursächliches, sondern nur ein begünstigendes Moment.

VII. Bedeutung vitaler, mechanischer, thermischer und chemischer Momente für das Auftreten des Kernschwundes.

Wenn ich im Vorstehenden den Einfluss der Coagulation und Plasmadurchströmung eingehender betrachtet habe, so hat dies weniger einen logischen als einen historischen Grund, nämlich den, dass diese Momente ausdrücklich als Ursache des Kernschwundes bezeichnet worden sind. Nachdem nun gezeigt ist, dass dieser Einfluss nur ein zweifelhafter, besten Falls ein untergeordneter ist, lohnt es sich, eingehender die einzelnen Umstände zu untersuchen, welche überhaupt mit dem Kernschwund in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden können. Es sind dies vitale Vorgänge, mechanische, thermische und chemische Momente.

Dass der Kernschwund durch vitale, in der Zelle nach Ausschaltung aus der Circulation eintretende Processe veranlasst würde,

Digitized by Google

ist von vornherein nach meinen Versuchen unwahrscheinlich. Es könnte eine solche Auffassung allenfalls für jene Organe Geltung haben, bei welchen die Kernveränderungen, wie dies in Leber und Niere der Fall ist, schon in der ersten Zeit, wo noch an ein Ueberleben des Organes gedacht werden kann, zur Entwicklung gelangen. Dass die beschriebenen Umlagerungen in minder empfindlichen Geweben erst nach Tagen und Wochen sich vollziehen, musste von vornherein gegen diese Annahme sprechen. Es lässt sich übrigens auch für die genannten veränderlichen Gewebe zeigen, dass es sich bei ihnen nicht um Ueberlebungsvorgänge handeln kann. Bringt man dieselben gleich nach Entnahme aus dem Thierkörper unter Beobachtung der bekannten Cautelen unter Verhältnisse, welche erfahrungsgemäss den Tod der Zellen beschleunigen, somit ein Ueberleben unmöglich machen, z. B. lässt man sie fest gefrieren oder in Kohlensäure ersticken, so wird dadurch an dem ganzen Vorgang nichts geändert. Die Kohlensäure wählte ich aus dem Grunde, weil ein anderes gleich wirksames, die Eiweisskörper selbst aber nicht wesentlich veränderndes Zellgift kaum zu ermitteln gewesen wäre. Die Uebersättigung des absterbenden Protoplasmas führte ich in der eingangs beschriebenen Weise aus. Nach 24stündigem Verweilen in der Kohlensäureatmosphäre zeigten Nierenstücke blos die typischen Veränderungen und zwar genau in demselben Stadium, wie in den nach der gewöhnlichen Art aufbewahrten Controlpräparaten. Auch das Gefrieren verhinderte das nachträgliche Auftreten des Kernschwundes nicht. Wenn das abgekühlte Gewebe in Bluttemperatur gebracht wird, so treten an demselben die bekannten Kernveränderungen zeitlich genau so auf, als wenn man es dem lebenden Thiere eben entnommen hätte, mochte die Aufbewahrung auf Eis nur wenige Minuten oder mehrere Stunden betragen. Man ist sonach gezwungen, die beobachteten Veränderungen als postmortal anzusehen.

Die Auffassung, dass durch mechanische, also Druck- und Spannungsverhältnisse, der Kernschwund veranlasst würde, scheint mir nicht ansprechender zu sein, als die eben erörterte. Es ist zwar, wie oben bemerkt, die Consistenz der Gewebe nach längerer Aufbewahrung eine geringere. Eine solche physikalische Aenderung kann aber bei dem sich selbst überlassenen Organe nur als Folge einer Veränderung der einzelnen Zellen aufgefasst werden, nicht aber umgekehrt. Zwar ist denkbar, dass eine Veränderung der Gewebsspannung, wie sie im Gefolge einer Flüssigkeitsabgabe etwa eintritt, einen mechanischen Einfluss auch umgekehrt auf die einzelnen Elemente ausüben könnte. Allein einerseits scheint dies hier ausge-

Digitized by Google

schlossen, da sich, wo in meinen Versuchen ein Aussickern der Gewebsflüssigkeit beobachtet wurde, so zwar, dass der dem Boden anliegende Theil viel stärker durchfeuchtet war als normal, während die oberflächlich gelegenen Partien entsprechend trockener sein mussten, ein Unterschied in dem Auftreten der Kernveränderungen entweder gar nicht herausstellte, oder die Spannungsabnahme, wie sie dem Vertrocknen entspricht, obiger Annahme entgegen eher eine Fixirung der Kerne bewirkte. Andererseits wurde bei der Untersuchung der dem Boden der Eprouvetten unmittelbar aufliegenden Gewebsschichten, welche doch den Druck des übrigen Organes zu tragen hatten, keinerlei Abweichung von dem zeitlichen Verlaufe der Kernveränderungen beobachtet. Endlich ist zu bedenken, dass mechanische Einflüsse nur unter entsprechend günstigen Verhältnissen Veränderungen der Kernform nach sich ziehen können, wie dies z. B. bei der Auswanderung der Leukocyten und der dabei beobachteten Zerschnürung und Zerreissung der Kerne der Fall ist. Hier handelt es sich um direct den Kern treffende mechanische Momente, und dass dieselben trotz des geringen Kraftaufwandes eine so bemerkbare Wirkung veranlassen, erklärt sich daraus, dass die mechanisch kleine Leistung sich an einem entsprechend kleinen Object geltend macht. Ein derartiger localer mechanischer Einfluss liegt aber bei den von mir betrachteten Verhältnissen an den Zellen nicht vor. Ich komme daher zu dem Schlusse, dass äussere mechanische Verhältnisse bei den Kernveränderungen keine Rolle spielen.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Momenten lehren meine Versuche, dass die Temperatur an dem Zustandekommen des Kernschwundes einen wesentlichen Antheil hat. Nur an den bei Blutwärme aufbewahrten Organen treten die morphologischen Veränderungen relativ bald ein, während sie sich bei Zimmertemperatur entweder gar nicht einstellen, oder doch viel langsamer sich vollziehen. Die näheren Grenzen der günstigen Temperaturverhältnisse habe ich allerdings nicht bestimmt, weil ja auch die Temperatur nicht als das ursächliche, sondern nur als begünstigendes Moment in Rechnung kommen kann. Es ist an und für sich unverständlich, wie eine Temperaturerhöhung ihren Ausdruck in einer eigenartigen morphologischen Veränderung finden könnte. Man muss dann immer hinzutretende chemische Verhältnisse zu Hülfe nehmen. Dagegen ist die erhöhte Temperatur äusserst wichtig, wenn es sich darum handelt, das verschiedene Verhalten aufzuklären, welches die Organe des Warmblüters zeigen, wenn sie nach dem Absterben im Körper verbleiben, oder aus demselben entfernt werden. Bis auf eine geringe

Digitized by Google

Anschwellung, welche im ersten Falle die Organe erfahren (Infarct), kann man den letzteren Unterschied ausschliesslich auf Temperaturdifferenzen zurückführen.

Es bleibt also nach Ausschluss der genannten Einflüsse nur übrig, anzunehmen, dass die beobachteten Veränderungen mit chemischen und molecular-physikalischen Processen in den Kern- und Zellbestandtheilen in ursächlichem Zusammenhange stehen. Mit genügender Sicherheit lässt sich eine chemische Aenderung allerdings nur in Bezug auf das Verschwinden des Chromatins behaupten. Wenn die Menge des Chromatins zusehends geringer wird und schliesslich die Zelle ihr Tinctionsvermögen ganz einbüsst, so ist das nur durch die Annahme verständlich, dass das Chromatin sich in einen gegen Farbstoffe indifferenten Körper umgewandelt hat. Würde der Kernschwund ausschliesslich auf dieser chemischen Umwandlung beruhen, so müsste er sich derart darstellen, dass das Kernbild allmählich verblassen würde, ohne in seinen Details eine Aenderung zu zeigen. Es wäre dies jener Vorgang, welchen Pfitzner als „chemische Deconstitution" bezeichnet. Nun tritt aber vor dem völligen Verschwinden des Chromatins eine veränderte Anordnung, eine Umlagerung desselben ein, so dass hier, wie dies auch sonst der gewöhnliche Fall ist, chemische und morphologische „Deconstitution" zusammen auftreten.

In Betreff der postmortalen Veränderungen des Zellprotoplasmas können wir ein Urtheil über etwaige chemische Veränderungen einzelner Bestandtheile nicht sicher gewinnen. Eine ausgesprochene Vorliebe für Farbstoffe, wie sie dem Chromatin eigen, kommt den morphologischen Elementen der Zellsubstanz nicht zu. Fettbildung, wie sie Hauser vermuthet hat, tritt nach meinen Versuchen nicht ein. Die Annahme, dass die Eiweisskörper des Protoplasmas sich durch Gerinnung verändern, beruht mehr auf Analogieschlüssen als auf Beobachtungen. Dass der Sauerstoffzutritt keinen wesentlichen Antheil an den Umlagerungen in der Zellsubstanz haben kann, scheint aus den oben mitgetheilten Kohlensäureversuchen hervorzugehen. Es muss daher vermuthet werden, dass die postmortalen Veränderungen wesentlich auf einer Umlagerung der das Protoplasma bildenden Elemente beruht. Um dies zu verstehen, ist es zweckmässig, sich zu erinnern, dass das Protoplasma ein mässig fester Brei ist und unlösliche, zum Theil gequollene Partikel in einer zähen, dicken Flüssigkeit aufgeschwemmt enthält. Während des Lebens zeigen diese Partikel eine ziemlich regelmässige Anordnung, welche in der bekannten feineren Zellstructur zum Ausdruck kommt. Es ist

Digitized by Google

jedoch weder nothwendig, noch wahrscheinlich, dass dieses morphologische System ein starres ist. Es ist vielmehr bei den stets in der Zelle ablaufenden Stoffwechselvorgängen zu vermuthen und findet auch in Beobachtungen über Plasmaströmung innerhalb der Zellen eine nähere Begründung, dass dieses System während des Lebens Verschiebungen erfährt. Nun ist es ferner nicht wahrscheinlich, dass diese Vertheilung gerade jener Anordnung der Partikelchen entspricht, welche dieselben einnehmen würden, wenn sie in dem dickflüssigen Menstruum sich selbst überlassen blieben. In einer Flüssigkeit, welche feste und flüssige Körper in feinster Vertheilung enthält, pflegt sich in der Ruhe die Neigung zu einer bestimmten Anordnung der unlöslichen Bestandtheile geltend zu machen. Kleine Fetttröpfchen fliessen zu grossen Fetttropfen zusammen, amorphe Niederschläge aggregiren sich zu Flocken, zu Platten, zu Schollen, oder verwandeln sich in mehr oder minder deutlich ausgebildete Krystalle. Eine ebensolche Umlagerung suspendirter Bestandtheile ist auch im Zellprotoplasma nach dem Eintreten jenes Ruhezustandes zu erwarten, welcher dem Absterben folgt. Doch wird sie nur dann eintreten können, wenn die Zellsubstanz genügend dünnflüssig ist, um eine Verschiebung der kleinsten Partikelchen zu gestatten. Die Zelle des Warmblüters nun scheint solcher Bewegungen nur bei Bluttemperatur fähig, da erfahrungsgemäss spontane Bewegungen amöboider Elemente beim Abkühlen sistiren, beim Erwärmen wieder eintreten. In diesem Sinne ist es nicht unverständlich, dass dem Abkühlen der Zelle ein Erstarren der Form in allen ihren feineren Details folgt, während bei Aufbewahren in der Wärme eine allmähliche Verschiebung der ungelösten Partikelchen, eine Anlagerung zu Kugeln, Tropfen, Schollen oder sogar Krystallen eintritt, ein Vorgang, welcher geeignet ist, jene Bilder hervorzurufen, wie sie sich nach meinen früheren Angaben in den aseptisch aufbewahrten Geweben schliesslich einstellen. So kann auch ein Protoplasma, in welchem Fett in so feiner Vertheilung enthalten war, dass es homogen oder nur gleichmässig trüb erschien, durch Zusammenfliessen des Fettes in Tröpfchenform das Aussehen ausgesprochener fettiger Infiltration (Degeneration) gewinnen. Dass die Wärme derartige Zusammenlagerungen gleichartiger chemischer Elemente begünstigt, ist dem Chemiker vielfach bekannt: die Umbildung amorpher Niederschläge in krystallinische kann durch Erhitzen beschleunigt werden, eine Emulsion fliesst in der Wärme rascher als in der Kälte zusammen. Doch ist hierbei die Erhöhung der Temperatur nicht unbeschränkt in einem Sinne wirksam, sondern es sind immer gewisse Temperaturgrenzen, innerhalb deren

Digitized by Google

solche moleculare Umlagerungen am leichtesten sich vollziehen, wie z. B. der Aufrahmungsprocess der Milch gerade bei einer bestimmten Temperatur sein Optimum hat. Da man annehmen muss, dass derartige Verschiebungen in den Zellen des lebenden Organismus lebhaft erfolgen müssen, so werden auch die Temperaturverhältnisse des lebenden Körpers denselben günstig sein.

Diese Auffassung des Vorganges scheint mir geeignet, nicht blos die Veränderungen in der Zellsubstanz, sondern auch des Zellkernes am einfachsten zu deuten, nur dass im letzteren Falle wegen der typischen Structur des Kernes und der Tingirbarkeit des Chromatins das Bild des Kernschwundes sich deutlicher nach einzelnen Stadien ausprägt.

Wenn die eben vorgetragene Auffassung richtig ist, so sollte man erwarten, dass es möglich sein müsste, durch Verdünnung der Flüssigkeit die Umlagerung in der Zelle zu erleichtern und zu beschleunigen. Eine solche Verdünnung könnte nur erzielt werden durch ein das Gewebe gänzlich intact lassendes Lösungsmittel. Ein solches giebt es jedoch nicht, da alle Lösungen, auch indifferente Salz- und Eiweisslösungen einen oder den anderen der chemischen Zellbestandtheile zu lösen oder auch zu fällen im Stande sind. Es konnten daher auch nur annähernd bestätigende Resultate erwartet werden.

Ich versuchte es mit den Organen möglichst gleichartiger Zusatzflüssigkeiten und solchen, welche die Gewebssubstanzen partiell lösen mussten. Was zunächst letztere betrifft, so berichte ich zunächst über ein Verhalten, welches Hofmeister[1]) bei Aufbewahren von Geweben in gesättigter Bittersalzlösung beobachtet hat. Kleine Organstücke, in eine solche Lösung gebracht, erhielten sich darin längere Zeit bei lebensfrischem Aussehen und erfuhren eine geringe Härtung. Während dabei die Zellen in der ersten Zeit ganz erhalten blieben, musste doch Albumin und wohl auch der eine oder andere lösliche Bestandtheil in die Härtungsflüssigkeit übertreten und es vollzogen sich dementsprechend im Laufe weniger Monate eigenthümliche morphologische Veränderungen. Die früher von fein vertheilten „fettigen" Substanzen dicht granulirten Zellen klärten sich vollständig auf, während gleichzeitig Krystallnadeln und Plättchen sich ausschieden, welche in dendritischer Verzweigung ohne Rücksicht auf die Zellgrenzen das Gewebe in grosser Ausdehnung durchsetzten. Nach Ablauf von 2 Jahren waren Zellen und Kerne völlig geschwunden und es war nur eine

1) Nach persönlicher Mittheilung.

Digitized by Google

körnige Masse nebst viel blättchen- und nadelförmigen Krystallen übrig geblieben, welche von dem (bis auf die Kerne) erhaltenen Bindegewebe zusammengehalten wurde, so dass die Masse noch äusserlich das ursprüngliche Gewebe erkennen liess.

Ich selbst untersuchte den Einfluss einer verdünnten (1 : 10) Ammonsulfatsaturation, welche bekanntlich [1]) Globuline wie Albumine löst, auf ein morphologisch hochdifferenzirtes, vorwiegend aus derartigen Eiweisskörpern aufgebautes Structurgebilde, nämlich den quergestreiften Froschmuskel. Das erwähnte Salz als Zusatzflüssigkeit zu zerzupften Muskelfasern löst bei directer Beobachtung unter dem Mikroskop in kurzer Frist den Inhalt der Sarkolemmschläuche auf und das Myosin fällt an den Rändern der letzteren in hellen Tropfen wieder aus.

Als mehr gleichartige Zusatzflüssigkeiten verwendete ich sterilisirte Hundeleberbouillon und Fleischpeptonsalzlösung. Wurden Organstücke in dieser Art aufbewahrt, so zeigte sich nach 5, 10, 15 Stunden langsam fortschreitende einfache Auslaugung des Protoplasmas nach vorheriger leichter Quellung. Die tinctorielle Differenzirung zwischen Kern und Zellsubstanz wurde, je länger, desto schwieriger und es gelang schliesslich nur mehr schlechte diffuse Färbung, indem offenbar das Chromatin ausgewaschen worden war. Ausserdem hatte auch hier das Protoplasma gleichmässig körnig-krystalloide Beschaffenheit angenommen. Deutlich aber liess sich, selbst bei längerer Versuchsdauer, z. B. in Lebersttcken allenthalben der erhaltene Korncontour nachweisen.

Die Auslaugung der Zellen liefert somit je nach der Concentration und der chemischen Natur der Zusatzflüssigkeiten verschiedene Bilder von „chemischer Deconstitution“ (Pfitzner), wenn es gestattet ist, diesen Terminus in etwas weiterem Sinne zu brauchen. Andererseits ist deutlich erkennbar, dass die Verwendung einer Salzlösung, welche, wie die gesättigte schwefelsaure Magnesia, das Gewebe nicht zur Quellung bringt, sondern conservirt, in der That eine Umlagerung zu Tropfen und krystalloiden Massen schon in der Kälte herbeiführt, was man wohl mit der Verdünnung des Protoplasmas durch die eingedrungene Salzlösung in Verbindung bringen kann. In diesem letzteren Sinne lässt sich auch denken, dass die Umspülung des abgestorbenen Gewebes mit Plasma nach den Voraussetzungen Weigert's den Kernzerfall begünstigt, wenngleich dieser Einfluss erst bei längerer Versuchsdauer zu Tage treten dürfte.

---

1) Kauder, Dieses Archiv. XX. Bd. S. 411.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
Digitized by Google

Die im Vorstehenden mitgetheilten Versuche und Erwägungen haben den Gegenstand nicht erschöpft. Doch glaube ich gezeigt zu haben, dass die morphologischen Vorgänge, welche bei aseptisch erhaltenen Organen nach dem Absterben eintreten, aufzufassen sind als bedingt durch chemische und molecular-physikalische Processe, die bei Bluttemperatur ebenso gut innerhalb des lebenden Organismus wie ausserhalb desselben eintreten und ablaufen können. Inwiefern die dabei gewonnenen Anschauungen auch für die Auffassung der im lebenden Körper mit der Nekrose verbundenen Processe directe Geltung haben, sei nicht weiter erörtert. Bei der so auffallenden Uebereinstimmung der beobachteten morphologischen Veränderungen liegt aber der Schluss nahe, dass in beiden Fällen so gleichartige Wirkungen auch durch gleichartige Ursachen bedingt sind. Von einem solchen Standpunkte würde der Begriff der Nekrose über die bisher nach den complicirenden Processen geschaffenen künstlichen Trennungen hinweg einen einheitlichen Charakter gewinnen.

Digitized by Google

X.

Ueber die giftige Wirkung der chlorsauren Salze.

Zur Erwiderung an B. J. Stokvis in Amsterdam.

Von

F. Marchand

in Marburg.

Stokvis[1]) hat die giftige Wirkung der chlorsauren Salze von Neuem einer Untersuchung unterworfen und ist dabei zu Resultaten gelangt, welche von der bisher ziemlich allgemein angenommenen Ansicht über diesen Gegenstand in hohem Grade abweichen. Da ich bei der Begründung dieser letzteren nicht ganz unbetheiligt bin und dieselbe auch trotz der abweichenden Meinung Stokvis' im ganzen Umfang aufrecht erhalte, so sehe ich mich hier zu einer nochmaligen Aeusserung über die Frage veranlasst.

Seit dem Jahre 1879 ist die Zahl der bis dahin ziemlich vereinzelt gebliebenen Publicationen über Vergiftungsfälle durch chlorsaures Kali ziemlich erheblich gewachsen. Es fehlte anfangs nicht an Meinungsverschiedenheiten über die Deutung des Befundes, die Ursache des Todes, es fehlte auch nicht an Mittheilungen praktischer Aerzte, welche zwar die giftige Wirkung des chlorsauren Kali in sehr grossen Dosen anerkannten, aber doch von der grossen Heilkraft des Mittels bei Diphtheritis und anderen Krankheiten so fest überzeugt waren, dass sie von Neuem stets das Kali chloricum als Panacee anpriesen, ohne sich durch die notorische Gefährlichkeit des Mittels und die stets von Neuem vorkommende Vergiftungsfälle abschrecken zu lassen.[2])

Ich habe mich jenen Aeusserungen gegenüber nicht berufen gefühlt, das zu wiederholen, was ich vor 7 Jahren, wie mir schien,

---

1) Dieses Archiv. XXI. Bd. S. 169.

2) Erst vor Kurzem erhielt ich Kenntniss von einem neuen derartigen traurigen Fall, in welchem der Tod eines Knaben die Folge ärztlicher Verordnung von Kali chlor. war.

Digitized by Google

sicher nachgewiesen hatte. Ich habe auch jetzt nicht die Absicht, den therapeutischen Werth des chlorsauren Kali gegenüber seiner Giftigkeit abzuwägen, da ich weder Pharmakologe bin, noch auch eigene praktische Erfahrungen gesammelt habe. Ich kann indess beiläufig meine bescheidenen Zweifel an den angeblich glänzenden Erfolgen des Mittels bei innerem Gebrauch nicht ganz unterdrücken, da ich in diesem Punkte überhaupt etwas skeptisch bin. Dass die locale Anwendung des Salzes nicht zu unterschätzen und bei nöthiger Vorsicht auch ungefährlich ist, will ich gern anerkennen.

Näher betrafen mich — abgesehen von dem gewiss bedauerlichen Umstande, so und so viele Menschenleben durch Unvorsicht, Unkenntniss, um nichts Schlimmeres zu sagen, vernichtet, oder wenigstens ernstlich bedroht zu sehen — die Meinungsverschiedenheiten über die *Ursache der giftigen Wirkung* der chlorsauren Salze auf den Organismus. Ich erwähne hier u. A. die Annahme von Leichtenstern[1]), dass bei den ganz acut verlaufenen Vergiftungsfällen die Kaliwirkung die Hauptrolle spielt; diese Annahme ist indess hinfällig, da ich bereits gezeigt hatte, dass die Natriumverbindung sich ebenso giftig verhält wie das Kalisalz. Dass noch manche unaufgeklärte Widersprüche in dieser Frage bestanden, namentlich der oft behauptete Uebergang des eingeführten Salzes in den Urin in ganz unzersetztem Zustande, ferner die sehr wechselnde Giftwirkung je nach den Umständen und je nach der Thierart, der unschädliche Gebrauch grosser Dosen des Mittels in dem einen, und die schnell tödtende Wirkung verhältnissmässig kleiner Gaben in dem anderen Falle, habe ich mir schon damals nicht verhehlt, musste aber die zu erwartende Aufklärung über diese Punkte einer späteren Zeit überlassen.

Inzwischen hat v. Mering[2]) diese Fragen, als Pharmakologe und Chemiker weit besser hierzu vorbereitet als ich, von Neuem in Angriff genommen und dieselben auch wesentlich gefördert.

Stokvis ist nun in seiner Arbeit zu Schlüssen gelangt, welche in der That in so diametralem Gegensatz zu dem stehen, was ich auf Grund von Thierversuchen und Sectionsbefunden als sichergestellt annehmen zu müssen glaubte, und was, meiner Meinung nach, durch die häufigen seitdem vorgekommenen Vergiftungsfälle beim Menschen auch vollkommen bestätigt worden ist, dass in der That

1) Deutsche medicin. Wochenschrift. 1884. Nr. 4.

2) Das chlorsaure Kali, seine physiologischen, toxischen und therapeutischen Wirkungen. Berlin 1885.

Digitized by Google

wenig mehr davon übrig bleiben würde, als die einfache Thatsache, dass in dem „todten" Blut durch Gegenwart von chlorsauren Salzen das O-Hämoglobin die Umwandlung in Methämoglobin erleidet. *„Es ist mir hoffentlich der Beweis gelungen"*, sagt Stokvis am Schlusse seiner Arbeit S. 216, *„dass von einer besonderen eigentlichen toxischen Wirkung der chlorsauren Alkalisalze keine Rede sein kann, und dass die Giftwirkung dieser Substanzen theils der irritirenden (resp. corrodirenden) Wirkung jeder stark concentrirten Salzlösung, theils den physiologischen Wirkungen ihrer alkalischen Componenten zugeschrieben werden muss"*.

Stokvis geht von der Annahme aus, dass die chlorsauren Salze den Körper ganz oder fast ganz unzersetzt passiren, und dass dieser Umstand mit dem Zustandekommen der von mir behaupteten eigenthümlichen Blutveränderung im lebenden Körper — der Umwandlung von O-Hämoglobin in Methämoglobin — unverträglich sei, da durch diese nothwendigerweise eine O-Abgabe vorausgesetzt werde. Die erstere Annahme sucht Stokvis durch Urinuntersuchungen beim Menschen und bei Kaninchen zu beweisen, auf Grund derer er zu dem Schluss gelangt, dass *„eine Reduction der chlorsauren Salze im Organismus sich in keiner Versuchsreihe nachweisen liess"*. Andererseits kam er, besonders durch Versuche mit Zusatz von chlorsaurem Kali zu Blut ausserhalb des Körpers und mit Rücksicht auf seine negativen Resultate am lebenden Kaninchen zu dem ergänzenden Schluss, *„dass die Vorgänge der Blutzersetzung unter dem Einflusse chlorsaurer Salze ausserhalb des Organismus am besten als Fäulnissvorgänge aufgefasst werden, dass endlich drittens eine Methämoglobinbildung im lebenden Blute selbst bei der Einfuhr grösserer und sehr grosser Dosen der Chlorate nicht angenommen werden"* und dass demnach *„die toxische Wirkung der chlorsauren Salze unmöglich von einer durch sie verursachten Zersetzung des circulirenden Blutes abhängig gemacht werden kann"* (S. 202). Nachdem Stokvis dies festgestellt zu haben meint, betrachtet er die noch übrigbleibenden Vergiftungserscheinungen, welche sich doch nun einmal nicht wegleugnen lassen, und gelangt bezüglich des *chlorsauren Natron* zu dem Resultat, dass dasselbe sowohl bei intravenöser Einverleibung als bei innerlicher Darreichung *„sich nicht mehr und nicht weniger giftig ergiebt, als das gewöhnliche Kochsalz"* (S. 209), und bezüglich des *chlorsauren Kali*, *„dass demselben keine andere selbständige Wirkung auf den Organismus zugeschrieben werden kann als die, welche auch allen anderen Salzen und insbesondere allen Kalisalzen als solchen zukommt"*.

Digitized by Google

Die Resultate, welche ich dagegen aus den Thierversuchen über die Wirkung der chlorsauren Salze in Verbindung mit den Sectionsergebnissen von Vergiftungsfällen beim Menschen erhalten hatte, fasse ich folgendermaassen zusammen:

Die chlorsauren Salze — gleichviel ob Kali oder Natron — wirken giftig durch eine directe Einwirkung auf das Blut, welche durch die Umwandlung des O-Hämoglobin in Methämoglobin charakterisirt wird. Die Blutkörperchen werden dadurch unfähig, der Athmung zu dienen, und gehen selbst dabei zu Grunde. Ueberschreitet diese Veränderung einen gewissen Grad, so kann der Tod unmittelbar als Folge derselben eintreten, und die einzige Veränderung, welche dann an der Leiche gefunden wird, ist die eigenthümliche dunkelbraune Verfärbung des Blutes.

Ist die Blutveränderung nicht hinreichend, um den Tod sofort herbeizuführen, so dass einige Zeit bis zu demselben verstreicht, so werden die zerstörten rothen Blutkörperchen theilweise in der Milz angehäuft, theilweise durch die Nieren ausgeschieden. Man findet infolge dessen in diesem Stadium eine sehr starke Schwellung der Milz durch enorme Anhäufung der Zerfallsproducte der rothen Blutkörperchen, gleichzeitig mit der eigenthümlichen Verfärbung, und namentlich die Erscheinungen der exquisiten Hämoglobin- resp. Methämoglobinausscheidung in den Nieren und im Urin. Daneben kann die dunkelbraune Färbung des Blutes noch bestehen, oder sie kann, je nach der Dauer der Vergiftung, bereits verschwunden sein.

Auch dieser Zustand kann überlebt werden, wofern die Alteration des Blutes nicht sehr intensiv war. Es kann nach Abscheidung der zerfallenen und zersetzten Blutkörperchen vollständige Wiederherstellung stattfinden.

Indess kann der Tod auch noch secundär eintreten, nachdem die ganze Blutveränderung und der eigentliche Ausscheidungsprocess abgelaufen ist, und zwar offenbar infolge der intensiven Verstopfung der geraden Kanälchen der Nieren durch die stark veränderten Hämoglobinmassen. Der Tod erfolgt in diesen Fällen unter cerebralen Erscheinungen infolge der Suppression des Urins, also unter dem Bilde der Urämie, oder, was ich als selbstverständlich noch hinzufügen kann, *an Entkräftung.*

Man wird zugeben, dass ein grösserer Widerspruch zwischen dieser von mir aufgestellten Darstellung der toxischen Wirkung der chlorsauren Salze und der von Stokvis gegebenen kaum denkbar ist.

Digitized by Google

Ich erlaube mir hier zunächst eine kurze Uebersicht der wichtigsten von mir angestellten Versuche an Hunden, dem Verlaufe nach geordnet, zusammenzustellen, wobei ich auch die später von Lebedeff[1]) und mir gemeinschaftlich vorgenommenen mit aufnehme, da Stokvis die letzteren gar nicht berücksichtigt hat, wie er überhaupt auf die Ergebnisse der bisherigen Versuche an Hunden ausserordentlich wenig Werth zu legen scheint.

Versuch 1.[2])

Hund von 7 Kilo. 10 g Natr. chlor. intraperitoneal (1,43 pro Kilo). *Beginnende Blutveränderung an dem aus der Arterie fliessenden Blute 46 Minuten, Tod 111 Minuten nach der Injection. Blut dunkel-chocoladenbraun; keine Milzschwellung oder Nierenaffection.*

Versuch 2.[3])

Hund von 8,3 Kilo. 10 g Natr. chlor. intraperitoneal (1,2 g pro Kilo). *Beginnende Blutveränderung 58 Minuten, Tod 67 Minuten nach der Injection. Blut und Organe ebenso wie vorher.*

Versuch 3.[4])

Hund von 6 Kilo. 12 g Natr. chlor. in 3 Dosen in Zeit von 3½ Stunden innerlich (2 g pro Kilo). *Tod nach 3 Stunden. Blut* (unmittelbar nach dem Tode constatirt) *dunkelbraun. Starke Milzschwellung, kaum beginnende Hglb.-Ausscheidung*[5]) *in den Nieren.*

Versuch 4.[6])

Hund von 5 Kilo. 4 g Natr. chlor. subcutan in 2 Dosen (nach vorhergegangenen, grösstentheils ausgebrochenen inneren Gaben). *Tod nach 5 Stunden. Starke Blutveränderung* unmittelbar nach dem Tode constatirt; *sehr starke Milzschwellung. Geringe Hglb.-Ausscheidung in Nieren und Urin.*

Versuch 5.[7])

Hund von 17,8 Kilo. 50 g Natr. chlor. in 5 Dosen innerlich (2,8 g pro Kilo). *Tod am folgenden Tage. Blut dunkel-chocoladenbraun. Colossale Milzschwellung, höchster Grad von Hglb.-Ausscheidung in Nieren und Urin.*

Versuch 6.[8])

Hund von 9 Kilo. In 8 Tagen kleine allmählich steigende Dosen; Starke Polyurie. Am 9 Tage *16 g in 8 Dosen* (1,7 g pro Kilo). Tod

1) Virchow's Archiv. 91. Bd. 1883. S. 274.
2) Ebenda. 77. Bd. S. 472. 3) Ebenda. S. 473.
4) Ebenda. 91. Bd. S. 278.
5) Der Einfachheit wegen wird die Hämoglobin- und Methämoglobinausscheidung als Hglb.-Ausscheidung bezeichnet.
6) Virchow's Archiv. 91. Bd. S. 277. 7) Ebenda. 77. Bd. S. 469.
8) Ebenda. 91. Bd. S. 274.

Digitized by Google

am folgenden Tage. *Blut dunkel bräunlich, nicht vollständig sepiafarbig. Sehr starke Hglb.-Ausscheidung in Nieren und Urin. Milzschwellung.*

Versuch 7.[1])

Hund von 7,5 Kilo. 15 g Natr. chlor. in 3 Dosen (2 g pro Kilo) vom Nachmittag bis zum anderen Morgen. Am Nachmittag desselben Tages *getödtet. Blut dunkel braunroth. Milz colossal vergrössert,* reicht über die Mittellinie nach rechts. *In der Blase reichliche dunkelbraune Massen. In den Nieren keilförmige Streifen von Hglb.-Ausscheidung.*

Ich führe hier noch einen Versuch von Brenner[2]) an als Beispiel einer geheilten Kali chlor.-Vergiftung beim Hunde nach erfolgter Hglb.-Ausscheidung, welche mir besonders deswegen wichtig ist, weil Brenner gleichzeitig und unabhängig von mir die giftige Wirkung des chlorsauren Kali auf eine Blutzersetzung zurückführte.

Versuch.

Bulldogge mittlerer Grösse. 15 g Kali chlor. in Lösung auf einmal innerlich, am Morgen. Mittags keine Fresslust; Nachmittag weniger munter. Heller Urin. Abends: Hund kauert im Winkel, seit mehreren Stunden kein Urin. In der Nacht *schwarzer Urin. Am anderen Tage fortwährend Harndrang, wenige Tropfen dunklen Harns.* Allmählich wurde der Urin wieder heller, mit demselben wurden noch Klümpchen von brauner Farbe entleert. Nach 6—7 Tagen vollständige Heilung.

Diese Versuchsergebnisse scheinen mir doch unwiderleglich genug zu beweisen, dass die *Blutveränderung* in der That das Erste und Wichtigste ist; darauf folgt die Anhäufung der Zerfallsmassen in der Milz (auch im Knochenmark) und die Ausscheidung durch die Nieren. Erfolgte der Tod sehr kurze Zeit nach der Vergiftung (Versuch 1 und 2), so fand sich lediglich die dunkelbraune Farbe des Blutes und der Organe; erfolgte er einige Stunden nach der subcutanen oder innerlichen Einfuhr, so fand sich starke Blutveränderung, bereits starke *Milzschwellung*, aber geringe (Versuch 4) oder kaum beginnende und erst mikroskopisch zu constatirende (Versuch 3) *Hglb.-Ausscheidung* in den Nieren. Trat der Tod etwas später ein, so war die Blutveränderung entweder noch sehr stark ausgesprochen (Versuch 5) oder abnehmend (Versuch 6 und 7), die Milzschwellung colossal, die Hglb.-Ausscheidung in Nieren und Urin sehr beträchtlich, oder bereits in den Nieren in Abnahme begriffen (Versuch 7).

Ich erlaube mir nun die seit dem Jahre 1879 vorgekommenen Fälle von Vergiftung durch chlorsaure Salze beim *Menschen* nochmals

1) Virchow's Archiv. 77. Bd. S. 478.

2) Wiener med. Wochenschrift. 1880. Nr. 46 - 48.

Digitized by Google

kurz zusammenzustellen, wobei ich mich auf die genauer beobachteten beschränke. Die meisten sind ohnehin nebst den älteren Beobachtungen in der Arbeit von v. Mering angeführt, aus welcher Stokvis dieselben, wie es scheint, hauptsächlich kennen gelernt hat. Es liegt mir hier besonders an der übersichtlichen Gruppirung nach dem Verlaufe.

A. Fälle mit sehr acutem Verlauf; Tod in dem Stadium der schweren Blutveränderung. Dauer einige Stunden bis zu 2 Tagen.

1. Marchand[1]), F. Knabe von 6 Jahren. Menge des genossenen Salzes unbekannt. Tod plötzlich in der Nacht. *Blut dunkelbraun.* Organe ohne Veränderung.

2. v. Haselberg-Hofmeier.[2]) Knabe von 1½ Jahren. Ein Theelöffel Kali chlor. in Wasser in 1—1½ Stunden. Plötzlicher Tod am anderen Morgen. *Blut braun*; Methämoglobin nachgewiesen. Blutkörperchen in der Leiche zum grossen Theil entfärbt. In Milz und Knochenmark reichlich zerfallene Blutkörperchen; keine Nierenaffection.

3. Manouvriez.[3]) Mann von 67 Jahren. Nach 35 g Kali chlor. Erbrechen; Cyanose; Tod nach 8 Stunden. *Blut schwarzbraun.*

4. Billroth.[4]) Mann von 64 Jahren. In 3 Tagen in kleinen Dosen 45 g Kali chlor. Ziemlich plötzlicher Tod. *Blut braun.* Nieren angeblich normal. (2 Tage vorher soll der Urin bereits röthlichbraun gewesen sein. — Lithothripsie.)

5. Friedländer.[5]) Mädchen von 4 Jahren. Tod in wenigen Tagen nach ärztlicher Verordnung von (4,0) 120,0 Kali chlor. mehrmals. Plötzlicher Collaps, Erbrechen, Cyanose und gelbbräunliche Hautfarbe. Tod am folgenden Tage. *Blut chocoladenbraun, reagirt sauer.* Braune körnige Cylinder in den geraden Kanälchen.

6. Zillner.[6]) Mann von 31 Jahren. Nach Verbrauch von 11,7 Kali chlor. am 3. Tage Convulsionen und plötzlicher Tod. Haut mit grauvioletten Todtenflecken. *Blut chocoladenbraun.* Nieren ohne Veränderung. Urin in der Blase dunkelgelb.

7. Neuss.[7]) Mann von 30 Jahren. 75 g Kali chlor. irrthümlich innerlich auf einmal genommen. Mehrmals Erbrechen, Cyanose, Athemnoth, Tod nach 6 Stunden. *Chocoladenbraune Farbe des Blutes*; Milzschwellung, bereits Hämoglobincylinder in den Nieren.

---

1) Virchow's Archiv. 1879. 77. Bd. S. 456.

2) Berliner klinische Wochenschrift. 1880. Nr. 49.

3) Vgl. Schmidt's Jahrb. 186. Bd. S. 233. 1880.

4) Wiener med. Wochenschrift. 1880. Nr. 44 u. 45.

5) Vgl. Riess, Berliner klinische Wochenschrift. 1882. Nr. 52.

6) Wiener med. Wochenschrift. 1882. Nr. 45 (von Stokvis nach v. Mering fälschlich als Tillner citirt).

7) Deutsche med. Wochenschrift. 1884. S. 57.

Digitized by Google

8. Otto.[1]) Syphilitischer Mann von 25 Jahren. Plötzlicher Tod in der Nacht; am Tage vorher noch gesund. Die Menge des genossenen Salzes unbekannt (hatte wegen Stomatitis mercur. mit selbst bereiteter Lösung von Kali chlor. gegurgelt). *Blut und Organe von chocoladenbrauner Farbe, Milz stark vergrössert,* Pulpa blutreich. Nierensubstanz schmutzig braunroth.

Hieran reiht sich ein neuer von Maschka (Wiener med. Wochenschrift. 1886. Nr. 15) mitgetheilter Fall, in welchem der Tod eines 28jährigen Mannes wenige Stunden nach irrthümlicher Darreichung von 4 Kaffeelöffeln voll gepulvertem Kali chlor., welche in Wasser gelöst in Zeit von 6 Stunden gegeben waren, unter Durchfällen, Schweiss, Contractionen der Extremitäten und Bewusstlosigkeit erfolgte. Todtenflecke grau. Blut schmutzig braun. In den Nieren bereits Verstopfung der Harnkanälchen. — Die Berliner National-Zeitung vom 28. August d. J. berichtet über eine anscheinend ganz acute tödtliche Vergiftung durch chlorsaures Kali.

B. Fälle von weniger acutem Verlauf; die Blutveränderung ist z. Z. des Todes nicht mehr deutlich ausgesprochen, dagegen starke Nierenaffection. Dauer 2—5 Tage.

9. Hofmeier[2])-Brandstäter.[3]) Frau von 28 Jahren. In 1½ Tagen etwa 40 g Kali chlor. Tod nach 4 Tagen. Milzschwellung; Nieren mit Hglb.-Cylindern vollgestopft.

10. Langer.[4]) Mann von 21 Jahren. Wegen Halsschmerzen Gurgelungen mit Kali chlor., dabei häufig ein Kaffeelöffel voll verschluckt. Anfang der Intoxication nicht bestimmt; am 4. Tage nach Beginn des Gebrauches aufgenommen mit *Cyanose*, mässiger Dyspnoe, vollständiger Anurie. Tod ziemlich plötzlich am Abend. Section am folgenden Tage. *Blut schmutzig bräunlich. Milz aufs Doppelte vergrössert; Nieren braunroth* (mikroskopische Untersuchung nicht angegeben). In der Harnblase wenige Cubikcentimeter trüben Urins. Im Blutspectrum Streifen im Roth. Blutkörperchen nicht auffallend verändert, sehr blass.

11. Satlow.[5]) Knabe von 15 Jahren. In 36 Stunden circa 25 g Kali chlor. genommen. Erbrechen, Durchfall, Icterus, Cyanose. Urin spärlich, reichliche Hglb.-Cylinder, fast vollständige Anurie, vorübergehende Besserung nach zweimaliger Transfusion. Tod am 3. Tage. Milz gross, braun; Harnkanälchen mit Hglb.-Cylindern vollgestopft.

12. Bohn.[6]) Mann von 50 Jahren. In 36 Stunden 60 g Kali chlor. Tod nach 2 Tagen. Milz stark geschwollen, braun; Blut nicht deutlich braun. Harnkanälchen ganz mit Hglb.-Cylindern vollgestopft.

---

1) Petersburger med. Wochenschrift. Nr. 27. S. 235. 1882.
2) Inaugural-Dissertation. Berlin 1880.
3) Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 38—40. 1880.
4) Wiener med. Jahrbücher. Jahrgang 1881. S. 473.
5) Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1882. N. F. XVII. Bd. S. 311.
6) Deutsche med. Wochenschrift. 1883. Nr. 33.

Digitized by Google

13. Goldschmidt.[1]) Knabe von 3 Wochen. Mund mit feuchtem Lappen mit aufgestreutem Kali chlor. ausgewischt, im Ganzen 4 g verbraucht, höchstens wohl 1 g verschluckt. *Tief dunkelblauschwarze Verfärbung der Hautdecken*, Urin tintenschwarz, allmählich heller werdend. Tod nach 3 Tagen. Keine Section.

14. Leichtenstern.[2]) Mann von 33 Jahren. Aus Versehen 25 g Kali chlor. genommen. Tod nach 5 Tagen; Anurie; alle Symptome der Kali chlor.-Vergiftung.

C. Chronische Vergiftung mit acutem Endstadium.

15. Wilke.[3]) Mann von ca. 50 Jahren. Hatte 4 Wochen sehr anhaltend mit grossen Mengen Kali chlor. gegurgelt; seit 14 Tagen blass, unwohl, der Urin soll schwärzlich gewesen sein. Dann plötzlich mit Erbrechen, Bewusstlosigkeit und Collaps erkrankt. Urin schwarz, trübe. Tod in der folgenden Nacht. Im Urin massenhafte bräunliche Conglomerate, welche auch die gesammten Harnkanälchen ausfüllten.

In diesem Falle werden zwar die bräunlichen Massen als aus veränderten Blutkörperchen bezeichnet, doch stimmt die Beschreibung so genau mit dem gewöhnlichen Verhalten der Hglb.-Massen, dass an der Identität nicht zu zweifeln ist. Von besonderem Interesse ist hier das vorausgehende chronische Vergiftungsstadium, an welches sich erst die acute Verschlimmerung anschloss.

D. Fälle mit etwas protrahirtem Verlauf; der Tod tritt nach Ablauf der eigentlichen Hämoglobinausscheidung wesentlich infolge der Anurie ein. Dauer 6—12 Tage.

16. Marchand.[4]) Fall 3. Knabe von 3 Jahren. Etwa 12 g Kali chlor. in 36 Stunden. Urin nur anfangs dunkel, später gelb, aber äusserst sparsam. Tod am 12. Tage unter Gehirnerscheinungen. In den geraden Kanälchen noch reichliche Hglb.-Cylinder.

17. Wegscheider.[5]) Mann von 25 Jahren. 40—50 g Kali chlor. in einigen Stunden. Tod nach 12 Tagen, nachdem die Hglb.-Ausscheidung vorübergegangen war. In den Nierenkanälchen bräunliche cylindrische Massen.

18. Brenner.[6]) Mann von 38 Jahren, hatte 30 g Kali chlor. in Lösung grösstentheils innerlich genommen. Collaps, Cyanose, Erbrechen, Durchfall, schwarzer Urin. Milzschwellung, dann fast vollständige An-

1) Breslauer ärztliche Zeitschrift. 1883. Nr. 1. S. 6.

2) Deutsche med. Wochenschrift. 1884. Nr. 4. S. 89.

3) Berliner klinische Wochenschrift. 1885. Nr. 16 und E. Weinert, Zur Casuistik der Vergiftungen mit chlorsaurem Kali (fleissige aber leider nicht sehr übersichtliche Zusammenstellung von 64 Vergiftungsfällen durch chlorsaures Kali).

4) l. c. S. 458.

5) Deutsche med. Wochenschrift. 1880. Nr. 40.

6) Wiener med. Wochenschrift. 1880. Nr. 46—48.

Digitized by Google

urie. Am 6. Tage Sopor, klonische Krämpfe, plötzlicher Tod. Keine Section.

19. Riess.[1]) Mann von 36 Jahren. Circa 30 g Kali chlor. Urin stark vermindert, nur wenige Tropfen von dunkelbrauner Farbe; fast vollständige Anurie bis zu dem 6½ Tage nach der Vergiftung erfolgenden Tode. *Starker Zerfall* der rothen Blutkörperchen bis 2 Tage vor dem Tode beobachtet. Sämmtliche Kanälchen der Niere mit Hglb.-Cylindern gefüllt.

20. Broesicke und Schadewald.[2]) Mann von 22 Jahren. In 9 Tagen ¼ Pfund Kali chlor. zum Gurgeln verbraucht. Erbrechen, Cyanose, Icterus, Milzschwellung, Starrheit der Extremitäten. Fast vollkommene Anurie bis zu dem am 10. Tage erfolgten Tode. Section: Milz geschwollen, gerade und gewundene Harnkanälchen mit Hglb.-Cylindern vollgestopft.

21. Lingen.[3]) Mann von 18 Jahren. Unbestimmte Menge Kali chlor. durch Verschlucken beim Gurgeln genossen. Plötzliche Erkrankung, Collaps, Cyanose, Erbrechen, Durchfall. Urin stark vermindert, trübe braunroth, allmählich heller, mit Sediment aus Hglb.-Cylindern; zunehmende Schwäche, Tod. Keine Section.

E. Geheilte Fälle.

22. Marchand.[4]) Fall 2. Knabe von 3 Jahren in 20 Stunden ca. 10 g Kali chlor. Starke Hglb.-Ausscheidung; Genesung in 14 Tagen.

23. Gesenius.[5]) Mann von 25 Jahren. In 13 Stunden 46 g Kali chlor. Erbrechen, Hämoglobinurie. Heilung nach 7 Tagen.

24. Leichtenstern.[6]) Mann von 48 Jahren. Circa 30 g Kali chlor. Plötzlicher Collaps, starke Hämoglobinurie, dann vollständige Anurie während 7 Tagen. Beginnende urämische Symptome. Am 8. Tage etwas Urin mit braunen körnigen Sedimenten, allmählich heller werdend.

25. Leichtenstern.[7]) Mädchen von 7 Jahren. Hatte ungefähr 20—30 g Kali chlor. (in welcher Zeit ?) genommen. Plötzlicher Collaps, Blässe, Cyanose; Harnsecretion sistirt; der später gelassene Harn ist klar, frei von Eiweiss.

Leichtenstern weist darauf hin, dass die Intoxication ganz ohne Hglb.-Ausscheidung verlaufen könne. Ob dieselbe auch im Anfang vollständig gefehlt hat, ist wohl nicht sicher zu constatiren gewesen; dass das spätere Auftreten eines gelben Urins mit dem Vorhandensein reichlicher älterer Hglb.-Cylinder in den Sammelröhren der Niere nicht unvereinbar ist, geht aus meinem Fall 3 und Fall 17 hervor.

---

1) Berliner klinische Wochenschrift. 1882. Nr. 52.

2) Ebenda. 1883. Nr. 42.

3) Petersburger med. Wochenschrift. 1882. Nr. 10. (Von Stokvis irrthümlich nach v. Mering als Singer citirt.)

4) l. c. S. 457.

5) Deutsche med. Wochenschrift. 1882. Nr. 38. S. 512.

6) Ebenda. 1884. Nr. 4. S. 59.

7) Ebenda. 1884. Nr. 20. S. 305.

Digitized by Google

Ich glaube, diese zahlreichen, meist tödtlich verlaufenen Vergiftungsfälle bedürfen kaum der Erläuterung. Sie entsprechen eben den Thierversuchen vollkommen und ergänzen dieselben in mancher Beziehung noch.

Eine ganz bestimmte Abgrenzung der einzelnen Gruppen lässt sich selbstverständlich nicht durchführen, weder nach den Symptomen, noch nach der Zeitdauer, denn beide werden durch die Art der Aufnahme des Giftes, die Quantität desselben und durch andere Umstände beeinflusst. Im Grossen und Ganzen kann man jedoch diejenigen sehr acut verlaufenden Fälle ohne Zwang als zusammengehörig betrachten, in welchen der Tod im Stadium der *„primären Blutveränderung"* eintrat, sodann diejenigen, bei welchen sich bereits eine schwere Nierenaffection entwickelt hatte, während die Alteration des Blutes im Abnehmen war, endlich diejenigen, bei welchen auch die Ausscheidung des gelösten und veränderten Blutfarbestoffes beendet war, und der Tod an den Folgen theils der Anurie durch Verstopfung der Harnkanälchen, theils der Anämie und Entkräftung eintrat. Dass eine Heilung in diesem Stadium selbst nach sehr bedrohlichen Symptomen erfolgen kann, wenn die normale Urinsecretion wieder in Gang kommt, lehrt besonders die interessante Beobachtung von Leichtenstern (24).

Ich gehe nunmehr auf einige Einzelheiten über, zunächst die Betrachtung der *Blutveränderung.*

Stokvis behauptet, dass die Methämoglobinbildung nach der Einführung chlorsaurer Salze nicht im *lebenden,* sondern erst im *abgestorbenen* Blute eintritt, ja er fasst sogar die Vorgänge der Blutzersetzung unter dem Einfluss der chlorsauren Salze ausserhalb des Organismus als *Fäulnissvorgänge* auf (S. 202).

Diese letztere Bezeichnung ist mindestens ungenau, da es sich, wie auch Stokvis zugiebt, um eine Veränderung handelt, welche sich in derselben Weise in dem Blut *unmittelbar* nach erfolgtem Tode findet, also zu einer Zeit, in welcher sich Fäulnissvorgänge überhaupt nicht entwickeln können, noch dazu bei Abwesenheit aller Fäulnissorganismen. Ebensowenig handelt es sich aber auch in einer Blutprobe, welche soeben den Gefässen des lebenden Thieres entnommen und mit chlorsauren Salzen versetzt wird, um eigentliche Fäulniss; ich habe vielmehr schon gezeigt, dass das mit chlorsaurem Kali stärker versetzte Blut auch nach Wochen fast keine faulige Zersetzung zeigt. In ganz frischem, noch lebenswarmem Leichenblut kann es sich jedenfalls nur um einfache chemische Zersetzungsvorgänge handeln, aber nicht um Fäulniss. Aber gleichviel, ob Fäulniss

Digitized by Google

oder einfache Zersetzung — es handelt sich hier vielleicht nur um einen ungenauen Ausdruck —, die Hauptfrage ist, ob eine solche Zersetzung schon im *circulirenden Blute bei Anwesenheit chlorsaurer Salze* vorkommt, oder ob sie thatsächlich erst am *Leichenblute* eintritt.

Ich habe gezeigt, dass nach Einführung des Salzes in die Bauchhöhle das *während des Lebens aus der Arterie strömende Blut* fast von Minute zu Minute eine dunkler werdende Farbe zeigt, dass es die Eigenschaft verliert, sich an der Luft heller zu röthen, dass ferner die Blutprobe, sofort unter dem Spectroskop untersucht, den Methämoglobinstreifen zeigt, während die Streifen des O-Hglb. schwächer werden. Das Thier stirbt, und das gesammte Blut zeigt sofort dieselbe dunkelbraune Färbung. Stokvis giebt zwar zu, dass *einer* meiner Versuche für die Richtigkeit meiner Behauptung zu sprechen *scheint* (S. 193). (In einem zweiten, welchen Stokvis nicht citirt, war die spectroskopische Untersuchung allerdings erst etwas später vorgenommen worden, aber die so augenfällige dunkle Färbung des ausfliessenden Blutes war ganz zweifellos.) Bei näherer Betrachtung beweise jedoch das Auffinden des Methämoglobins in einer Blutprobe unmittelbar vor dem Tode nicht viel, „erstens nicht, weil wir wissen, dass der Tod nie mit einem Male eintritt und alle Gewebe zu gleicher Zeit trifft, so dass also kurz vor dem Tode das Blut eigentlich nicht mehr als recht lebend betrachtet werden kann. Zweitens nicht, weil es vollkommen unmöglich ist, lebendes Blut dem Körper zu entnehmen, da es ja in demselben Augenblicke des Entnehmens abstirbt" (S. 194).

Ueber den letzteren Punkt liesse sich noch streiten; es ist gewiss richtig, dass das Leichenblut, ja sogar das den Gefässen frisch entnommene Blut nicht ohne Weiteres mit circulirendem Blute identificirt werden darf, dass das Blut aber in demselben Augenblick des Entnehmens *abstirbt*, dürfte schwerlich zu beweisen sein, namentlich für die rothen Blutkörperchen als solche. Ich persönlich habe von der Lebensfähigkeit derselben eine bessere Meinung. Dass nun aber auch das Blut *kurz vor* dem Tode in den pulsirenden Arterien — und dieselben pulsiren in solchen Fällen noch recht kräftig, eine mehr und mehr zunehmende Herzlähmung ist vorläufig noch nicht zu constatiren —, dass es auch in diesen nicht mehr „als recht lebend" betrachtet werden kann, das ist doch eine etwas gewagte Behauptung. Gewiss ist das Blut in solchem Falle nicht normal, es ist krank und dem Zerfall geweiht, wenn die Veränderung einen gewissen Grad überschreitet und das Thier dennoch am Leben bleibt. Woran stirbt das Thier anders als an der fortschreitenden Verände-

Digitized by Google

rung des Blutes? Es handelt sich eben um eine Veränderung im *lebenden* Blute, d. h. um eine *pathologische* und keine *cadaveröse* Erscheinung, genau wie bei der analogen Veränderung durch Nitrobenzol, Nitrirte u. A., oder wie bei der Bildung des Kohlenoxyd- und Stickoxydblutes. Auf Seite 195 sagt Stokvis ferner, dass in jenen Versuchen „die Methämoglobinbildung nur in den Augenblicken, in welchen das Blut aus der Ader floss, also nur in dem der Circulation entzogenen Blute, *aber hier dann auch sofort,* vor sich ging". Wie man sich eine so momentane Einwirkung vorstellen soll, ist mir nicht verständlich; mindestens müsste man doch einen allmählichen Uebergang der Farbe beim Ausströmen beobachten, wovon gar nicht die Rede ist, denn das Blut fliesst eben *dunkelbraun* aus der Arterie. In sonderbarem Widerspruch zu dieser Auffassung Stokvis' steht die Angabe (S. 187), dass es bei einem künstlichen Chloratzusatz zum Blut bis zu 10 Proc. „bei einer Temperatur von 37 ° C. immer *eine oder mehrere Stunden dauert,* bis die charakteristische braunschwarze Färbung des Blutes eintritt und der Methämoglobinstreifen spectroskopisch erkennbar ist". Auch ich kann das nur bestätigen.

Einen gewissen Schein von Berechtigung könnte jene Behauptung Stokvis' haben, wenn es sich um *directe intravenöse Injection* des Salzes handelte, da man hier ein Absterben unter dem unmittelbaren Einfluss des Mittels annehmen könnte, welches bei der Resorption nach innerlicher Einverleibung nicht einzutreten brauchte. Wenn man Schwefelsäure ins Blut injicirt, so kann man leicht das Blut innerhalb der Gefässe zum Absterben bringen, aber es würde falsch sein, wenn man aus dieser rein chemisch-physikalischen Wirkung auf die physiologische Wirkung nach der Resorption vom Magen aus schliessen wollte. Beide *können* identisch sein, wenn nämlich die resorbirte Substanz als solche in das Blut gelangt und hier ihre physikalisch-chemische Wirkung entfalten kann. Das ist nun gerade bei den chlorsauren Salzen der Fall, und darauf beruht, wie ich behaupte, ihre toxische Wirkung. Man kann daher zweifellos die gleiche Wirkung auch durch directe Injection in die Gefässe hervorrufen (wie Stokvis selbst gezeigt hat), aber das scheint mir von untergeordneter Bedeutung, denn es würde zunächst nur beweisen, dass innerhalb der Gefässe dasselbe vor sich gehen kann, wie am Blut ausserhalb des Körpers. Ich glaube daher, dass ich vollkommen berechtigt war, von der intravenösen Injection abzusehen, anstatt, wie Stokvis verlangt, „die Erfolge zu studiren, welche die directe Einfuhr der chlorsauren Salze in das lebende Blut mit

Digitized by Google

sich bringt. „Auch die Arbeit v. Mering's", fährt Stokvis fort, „bringt in dieser Beziehung nur Enttäuschungen, weil alle seine Versuche mit directer intravenöser Injection des Chlorats misslangen" (S. 193) — d. h. bei einem Hunde erhielt ich schnell tödtende Gerinnung im Herzen, bei einem zweiten war die injicirte Menge zu gering gewesen, um eine tödtliche Vergiftung zu erzeugen (l. c. S. 469). Viel wichtiger war es, festzustellen, dass dieselbe Wirkung auf das Blut auch nach der Resorption vom Magen aus eintritt; nachdem dies geschehen und dadurch festgestellt ist, dass das Salz hierbei in gleicher Weise wirkt, kann man selbstverständlich zur Beantwortung bestimmter Fragen die directe Injection in das Blut vornehmen. Aber diese hat immer etwas Missliches, da bei geringer Concentration grosse Mengen Flüssigkeit erforderlich sind und concentrirte Lösungen andere Nebenwirkungen haben.

Selbstverständlich dauert die Einwirkung der chlorsauren Salze auf das Blut nach dem Tode noch an und eine erst längere Zeit nachher constatirte Braunfärbung könnte sich auch dadurch erklären, dass zur Zeit des Todes noch eine grössere Menge des Salzes im Blute vorhanden war. Andererseits bin auch ich nicht der Meinung, dass die dunkle *sepiabraune* Farbe[1]) des Blutes *längere* Zeit vor dem Tode bestehen kann, denn das Leben ist eben mit derselben unvereinbar. Aber es ist doch, abgesehen von dem directen Gegenbeweis durch die Beobachtung, nicht anzunehmen, dass eine so äusserst intensive Veränderung mit einem Schlage im Moment des Todes eintritt, um so weniger, als wir wissen, dass ausserhalb des Körpers bei ziemlich reichlichem Zusatz von chlorsauren Salzen das Blut selbst in der Wärme erst nach einiger Zeit sich allmählich verfärbt.

Stokvis behauptet also: Das Blut verändert sich unter dem Einfluss der chlorsauren Salze, *weil* das Thier stirbt. *Woran* das Thier aber in Zeit von 1—1½ Stunden zu Grunde geht, wenn ihm 1—1,5 g pro Kilo chlorsaures Natron in die Bauchhöhle eingespritzt, etwas später, wenn dasselbe subcutan, und noch etwas später, wenn es innerlich beigebracht wird, diese Frage bleibt unbeantwortet.

Stokvis verlangt an Stelle der Untersuchung des aus den Gefässen entnommenen Blutes das Studium desselben innerhalb der lebenden Gefässwände. Ich verweise in dieser Beziehung auf die eigenthümlich cyanotische, oder richtiger graublaue bis bläulichbraune Färbung, welche besonders die sichtbaren Schleimhäute, theilweise auch die Haut in den Fällen von *acuter* Intoxication durch chlor-

1) Nicht die *geringeren* Grade der dunkeln Färbung.

Digitized by Google

saure Salze, ebenso wie bei der ganz analogen Blutveränderung bei der Vergiftung durch Nitrobenzol u. s. w. aufs Deutlichste zeigen. Diese Färbung wird eben nur durch die intensive dunkelbraune Farbe des Blutes bedingt, sie kommt und verschwindet mit dieser. Mehrere Beobachter vergleichen das Aussehen der Vergifteten im acuten Stadium mit dem bei algider Cholera (Bohn, Lingen), ja bei dem von Goldschmidt beobachteten 3wöchentlichen Kinde wird die ganze Haut *tief dunkelblauschwarz* wie eine Pflaume bezeichnet. Keineswegs ist diese eigenthümlich graublaue Färbung als *Stauungserscheinung* aufzufassen. Stokvis bespricht die tiefe Cyanose in der Schilderung der Vergiftungserscheinungen beim Menschen nach v. Mering ebenfalls, erklärt dieselbe jedoch nebst der hochgradigen Dyspnoe, der Herzschwäche, den Convulsionen „theils als Reflexerscheinungen aus der Gastritis toxica, theils als durch Kaliwirkung verursacht" (S. 21!). Er erwähnt ferner als eine „scheinbar unerklärte Erscheinung grauviolette Flecken der Haut", welche sich in einem meiner Fälle als „rothfleckiges masernähnliches Exanthem" gefunden haben sollen, ähnlich in denen von Wegscheider und Hofmeier. Das von mir und Anderen in späterem Stadium beobachtete masernähnliche Exanthem hat allerdings nichts mit jener diffusen blaugrauen oder grauvioletten Färbung zu thun, welche schon in den Anfangsstadien der Vergiftung hervortritt. Jenes rothe Exanthem ist auch meiner Ueberzeugung nach eine rein secundäre Erscheinung, vermuthlich vasomotorischen Ursprunges, und nicht durch die Blutveränderung als solche hervorgerufen.

Da nun der meiner Ansicht nach wichtigste und ich möchte sagen absolut sichere Beweis für das Zustandekommen der Blutveränderung im Leben, nämlich die directe Beobachtung des aus den Gefässen strömenden Blutes, sowie die unmittelbar nach dem Tode vorgefundene Farbenveränderung für Stokvis keine beweisende Kraft hat und auch die durch jene bedingte Verfärbung der Haut und sichtbaren Schleimhäute von ihm nicht in diesem Sinne verwerthet wird, so verlangt Stokvis den indirecten Nachweis der Blutzersetzung in Gestalt der *Methämoglobinurie*. Bevor ich auf diesen Gegenstand eingehe, bezüglich dessen sich in der Arbeit von Stokvis eine Reihe schwerer Irrthümer vorfindet, sei es gestattet, noch etwas näher auf die Art der hier in Betracht kommenden Blutveränderung und ihre Beziehung zur Hämoglobinurie einzugehen.

Bereits bei anderer Gelegenheit[1]) ist ausdrücklich hervorgehoben

1) Vgl. Lebedeff, Virchow's Archiv. 91. Bd. S. 271.

Digitized by Google

worden, was sich übrigens nach den seitherigen Untersuchungen von selbst ergab, aber doch nicht von allen Seiten richtig aufgefasst worden zu sein scheint, dass die Agentien, welche Hämoglobinurie hervorrufen, sich *in zwei vollständig getrennte Gruppen* sondern, erstens diejenigen, welche die rothen Blutkörperchen zerstören, *ohne* den Blutfarbstoff chemisch zu verändern, und zweitens diejenigen, welche zunächst die Umwandlung des Blutfarbstoffes in Methämoglobin bewirken. Zu der ersten Gruppe gehört die Infusion fremden und gelösten Blutes, Verbrennung, Glycerin, das Morchelgift und viele andere. Dahin gehört ferner die paroxysmale Hämoglobinurie. Zu den Agentien der zweiten Art gehören die chlorsauren Salze, die Nitrite und andere. Eigenthümlich verhält sich das Jod im Organismus. Während dasselbe, wie ich gezeigt habe, Hämoglobin ausserhalb des Körpers in sehr kurzer Zeit in Methämoglobin umwandelt, bringt dasselbe bei Einverleibung in den Körper zwar starke Hämoglobinausscheidung infolge der Lösung der rothen Blutkörperchen hervor, aber nicht die eigenthümliche Blutfärbung durch Methämoglobin.

Die histologischen Veränderungen der rothen Blutkörperchen sind in beiden Reihen wesentlich dieselben: Lösung (Extraction) des Blutfarbstoffes und Zerfall der rothen Blutkörperchen in kleine Bruchstücke. Allerdings wirken die einen Agentien mehr in dieser, die anderen mehr in jener Weise. Während destillirtes Wasser, Glycerin und andere wesentlich eine Lösung des gefärbten Bestandtheiles und schliesslich der ganzen Körperchen herbeiführen, bringen andere mehr die Abschnürung kleiner gefärbter Partikel und vollständigen Zerfall in Körnchen hervor, wobei jedoch ebenfalls stets ein Theil des Farbstoffes in Lösung geht. Diese Veränderung tritt bekanntlich am deutlichsten bei künstlicher Erhitzung des Blutes ein (M. Schultze), und ebenso auch ganz besonders bei der Verbrennung oder Verbrühung am lebenden Körper (Ponfick). Aehnlich verhält sich der Zerfall bei Vergiftung durch Toluylendiamin (Afanassiew).

Findet der Zerfall sehr acut und in grosser Ausdehnung statt, wie bei schweren Verbrennungen, so gelingt es leicht, die zerstörten rothen Blutkörperchen im circulirenden Blute nachzuweisen (Ponfick), aber diese Erscheinung geht in der Regel schnell vorüber, weil das Blut sich sehr bald seiner körnigen Zerfallsproducte durch Anhäufung in der Milz entledigt. Eine Umwandlung in Methämoglobin findet in diesen Fällen nicht statt, wenigstens kommt niemals weder die eigenthümliche chocoladenbraune Farbe des Blutes und der Organe, noch der Methämoglobinstreifen im Spectrum zur Beob-

Digitized by Google

achtung. Ich kann daher vorläufig die Ansicht Ponfick's[1]), dass das Methämoglobin gewissermaassen eine Zwischenstufe zwischen der Umwandlung des Hämoglobin in Bilirubin darstellt, noch nicht als erwiesen betrachten. Für die Behauptung Ehrlich's[2]), dass das gelöste Hämoglobin sich stets im circulirenden Blute sofort in Methämoglobin unwandele, scheint mir kein Anhaltspunkt vorzuliegen, denn das Blut bleibt in solchen Fällen immer *roth*, wenn es nicht vorher bereits die charakteristische Umwandlung erlitten hatte.

Aber es ist wohl als sicher zu betrachten, dass die zerfallenen Blutbestandtheile in der Milz weiter verarbeitet und der Leber zugeführt werden, während ein Theil in der Milz als eisenhaltiges Pigment übrig bleibt. Ob die Leberzellen auch an und für sich im Stande sind, die zerfallenen Reste aus dem Blutstrom direct aufzunehmen und weiter zu verarbeiten, oder ob die Milz dabei immer als Zwischenstufe nothwendig ist, dürfte wohl noch nicht sicher zu entscheiden sein. Die zuweilen sehr reichliche Anhäufung eisenhaltiger Pigmente, welche auch in der Leber unter analogen Verhältnissen nicht selten gefunden wird, wie namentlich Quincke gezeigt hat, scheint mir noch nicht ohne Weiteres für jene Annahme zu sprechen.

Thatsache ist aber, dass in allen Fällen, in welchen ein reichlicher Untergang von rothen Blutkörperchen stattfindet, eine Hypercholie, Vermehrung der gefärbten Bestandtheile, nicht selten auch Icterus (welchen man vielleicht als Resorptionsicterus im Gegensatz zu Retentionsicterus bezeichnen könnte) vorkommt.

Der Ablauf der *histologischen* Veränderungen des Blutes unter dem Einfluss der chlorsauren Salze ist noch nicht hinlänglich verfolgt. Ich behaupte aber auch jetzt noch, was ich bereits 1879 angegeben habe, dass in dem Stadium der *„primären Blutveränderung"* (der „Methämoglobinämie") noch keine bemerkenswerthe histologische Veränderung der rothen Blutkörperchen (vielleicht abgesehen von einer geringen Quellung derselben) eintritt, weder ein Zerfall in Körnchen, noch eine Auflösung. Der Tod kann dabei also lediglich die

---

1) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1883. S. 212.

2) Charité-Annalen. 1885. S. 136 und Deutsche medicinische Wochenschrift 1881. S. 225. Die an letzterer Stelle mitgetheilte Beobachtung von paroxysmaler Hämoglobinurie bei einer Syphilitischen, bei welcher im Urin nur Methämoglobin nachzuweisen war, ist von dem gewöhnlichen Verhalten durchaus abweichend. Möglicherweise lag hier eine Complication vor. Es fehlt aber auch der Nachweis des Methämoglobin im Blute.

Digitized by Google

Folge der chemischen Umwandlung des Oxyhämoglobin sein, wenn man nicht etwa neben dieser handgreiflichen Veränderung es vorzieht, zu einer *davon unabhängigen* hypothetischen Einwirkung auf das Centralnervensystem oder das Herz seine Zuflucht zu nehmen; für welche — wie ich kaum zu bemerken brauche — nicht der geringste Anhaltspunkt vorliegt.

Tritt der Tod in diesem Stadium noch nicht ein, so werden die rothen Blutkörperchen zerstört und der Grad der Zerstörung hängt augenscheinlich von der Schwere der Vergiftung ab. Ich verweise in dieser Beziehung auf einen meiner ersten Versuche: *„sehr dünne Schichten Blut, direct aus dem Herzen entnommen, zeigen sehr zahlreiche, ganz farblose, zum Theil verkleinerte Ringe, offenbar Blutkörperchen, welche ihren Farbstoff abgegeben haben"*.[1]) Allerdings fand die Untersuchung des Blutes nicht im Leben, sondern erst kurze Zeit nach dem Tode statt (höchstens 1—2 Stunden), aber das Blut war noch vollständig dünnflüssig. Auch kann ich hinzufügen, dass man diese Erscheinung bei der ganz acuten Intoxication auch mehrere Stunden nach dem Tode noch nicht antrifft, sondern nur dann, wenn bereits Zeichen des Zerfalles der rothen Blutkörperchen im Leben eingetreten waren, was in jenem Versuche der Fall war. Auch findet man jene Veränderung der rothen Blutkörperchen nicht so bald, wenn man ausserhalb des Organismus Blut mit chlorsauren Salzen mischt. Es ist also keine Leichenerscheinung, sondern ebenfalls eine pathologische Veränderung, welche sich eine gewisse Zeit nach dem Eintritt der Umwandlung des Blutfarbstoffes im circulirenden Blute einstellt.

Jedenfalls beginnt der Zerfall der rothen Blutkörperchen sehr bald, was aus der schnellen Entstehung des Milztumor und dem frühzeitigen Eintritt der Hämoglobinausscheidung durch die Nieren hervorgeht. Ein Blick auf die obigen Versuche lehrt, dass die Milzschwellung bereits einen sehr hohen Grad erreichen kann, bevor die Ausscheidung des gelösten Farbstoffes durch die Nieren beginnt, oder wenigstens deutlich nachweisbar wird. Was die erstere betrifft, so kann dieselbe in der That schon im Laufe weniger Stunden bis zu einem Tage eine geradezu colossale Grösse erreichen (s. oben Versuch 3, 5, 7); die Kapsel der Milz ist aufs Aeusserste gespannt. Die mikroskopische Untersuchung der schwarzbraunen Milzpulpa weist neben eigenthümlich zusammengeballten rothen Blutkörperchen auch massenhafte Zerfallsproducte von solchen in allen Formen, besonders

1) Virchow's Archiv. 77. Bd. S. 470.

Digitized by Google

freie Körnchen, aber auch rothe Blutkörperchen in sehr verschiedener Gestalt und in verschiedenen Stadien der Entfärbung nach.[1]) Daraus geht hervor, dass auch bei der Intoxication durch chlorsaure Salze, wie bei anderen Ursachen der Zerstörung der rothen Blutkörperchen, ausser einer einfachen Lösung auch ein *körniger Zerfall* derselben eintritt, und zwar ist es sicher, dass dieser an den zu Grunde gegangenen und in der Milz angehäuften Körperchen noch weitere Fortschritte macht.

Der Milztumor entspricht somit, abgesehen von seiner eigenthümlich dunkelbraunen Farbe, genau demjenigen, welcher auch bei anderen Formen schwerer Hämoglobinurie mit Zerfall der rothen Blutkörperchen vorkommt, während derselbe bei einfacher Lösung der Blutkörperchen durch Glycerin, destillirtes Wasser u. s. w. vollkommen fehlen kann, oder nur geringfügig ist.

Stokvis erblickt freilich in diesem nicht selten enormen Milztumor, der eine so höchst charakteristische Beschaffenheit besitzt — einer Theorie zu Liebe — nichts Anderes als eine Milzschwellung infolge von katarrhalischem Icterus, welcher *selbst* von einer Gastroenteritis herrühren soll! Abgesehen davon, dass zur Zeit des Eintrittes der Milzschwellung noch gar kein Icterus vorhanden zu sein pflegt, ist die erstere ganz anders beschaffen und sehr viel bedeutender, als der Milztumor bei Icterus, der, wenn er überhaupt constant vorkommen sollte, ziemlich geringfügig sein dürfte. Die Versuche, welche Mackay[2]) unter Stokvis' Leitung in dieser Richtung angestellt hat, haben kein sehr befriedigendes Ergebniss gehabt.

An dieser Stelle muss ich den von Riess veröffentlichten Fall von Vergiftung durch chlorsaures Kali erwähnen (s. oben Fall 19), da Riess das Hauptgewicht bei demselben auf den Nachweis einer *mikroskopischen* Blutveränderung legt. „Ein grosser Theil (etwa 1/4 bis 1/5) der rothen Blutkörperchen ist im Haupttheil seines Stroma vollständig entfärbt und enthält nur Reste seines farbigen Inhaltes in Form kleiner, meist rundlicher hämoglobingefärbter Kügelchen und Körnchen, die in Zahl von 1—5 in dem farblosen Stroma zerstreut liegen. Dabei sind die, übrigens scharf contourirten, entfärbten Körperchen meist etwas, einige bedeutend kleiner als die normalen rothen Blutkörperchen und fast sämmtlich von länglicher, eliptischer oder ovoider Form. Aehnliche hämoglobingefärbte Kügelchen, wie in

1) Virchow's Archiv. 77. Bd. S. 470; 91. Bd. S. 276.

2) Dieses Archiv. XIX. Bd. S. 269.

Digitized by Google

diesen Körperchen, finden sich auch reichlich zwischen denselben *frei im Serum*".[1])

Diese Erscheinung wurde in abnehmender Intensität 3 Tage hindurch bis 2 Tage vor dem Tode beobachtet, welcher am 6. Tage nach der Vergiftung erfolgte. Die Hautfärbung war schon am 2. Tage schmutzig gelbbräunlich, das Blut war sehr *dunkel*, doch ergab die spectroskopische Untersuchung nichts Abnormes. (Dies ist an sich nicht auffallend, da die spectroskopisch wahrnehmbare Blutveränderung überhaupt nicht von sehr langer Dauer zu sein pflegt.)

Zweifellos ist diese Beobachtung von grossem Interesse, denn sie zeigt in deutlichster Weise, was in anderen Fällen am Menschen bis dahin vermisst wurde, das Vorhandensein von Zerfallsformen rother Blutkörperchen im circulirenden Blute. Nur ist Riess meiner Ansicht nach im Irrthum, wenn er gerade diesen Befund als besonders charakteristisch für die Intoxication durch chlorsaure Salze ansieht und der Meinung ist, dass diese Veränderung bisher bei keinem pathologischen Processe beobachtet worden ist. Denn, wie erwähnt, wird dieselbe auch in anderen Formen von Hämoglobinurie gefunden und andererseits kann sie gerade bei der tödtlichen Vergiftung durch chlorsaure Salze ganz fehlen. „Klarer, als die früheren Fälle, zeigt dieser die Art der Veränderung an, welche für die Blutkörperchen unter der Einwirkung des chlorsauren Kalium anzunehmen ist. Während die älteren Mittheilungen *nur* (?) eine chemische Umwandlung des Hämoglobin oder eine Auflösung des Blutfarbstoffes im Serum nachweisen, resp. supponiren, sehen wir hier eine eigenthümliche *Formveränderung des Blutkörpercheninhaltes* unter dem Einfluss des Giftes eintreten." Aus dem oben Gesagten geht hervor, dass Beides, die chemische Umwandlung und der Zerfall der Blutkörperchen durchaus einander nicht ausschliesst, ja im Gegentheil, der letztere eine nothwendige Folge der ersteren ist.

Ferner kann ich Riess nicht beistimmen, wenn er die Ansicht ausspricht, dass gerade der körnige Zerfall der rothen Blutkörperchen eine weitere Erscheinung erklärt, nämlich die Bildung der Blutcylinder in den Nieren, „während bei gleichmässiger Lösung des Blutfarbstoffes im Plasma, nach unseren Kenntnissen über anderweitige hämoglobinurische Processe, eine Bildung körniger, die Harnkanälchen verstopfender und zu letaler Anurie führender Blutcylinder in den Nieren nicht zu erwarten wäre". Das ist irrthümlich, denn genau dieselben körnigen Hglb.-Cylinder kommen in den Nieren und

1) l. c. S. 4 des Separatabdruckes, mit Abbildung.

Digitized by Google

im Urin in *allen* schweren Formen von Hämoglobinurie vor, auch bei denen, bei welchen nur gelöstes Hämoglobin vorhanden ist, und gerade die körnigen Bestandtheile werden nicht durch die Nieren ausgeschieden. Vielmehr entstehen die körnigen und tropfenartigen, den rothen Blutkörperchen manchmal sehr ähnlichen Massen erst durch Gerinnung in den Kanälchen. (Ich selbst habe in meiner mehrfach citirten Arbeit ursprünglich ebenfalls die Vermuthung geäussert, dass die Zerfallsproducte der rothen Blutkörperchen durch eine Art Diagerose in die Harnkanälchen gelangen; ich habe aber später mich von der Richtigkeit der von Ponfick stets betonten Ansicht überzeugt, dass es sich um Ausscheidung ursprünglich gelösten Hämoglobins handele.)

Wie erklärt Stokvis diesen histologisch so klar nachgewiesenen Zerfall der rothen Blutkörperchen, selbst wenn er die chemische Umwandlung des Blutfarbstoffes während des Lebens nicht anerkennen will? Stokvis citirt allerdings den Fall von Riess, indess, wie es scheint, nicht nach dem Original, sonst wäre es wohl kaum möglich, dass er über die Vergiftungsfälle beim Menschen äusserte: „Kein einziges Vergiftungssymptom zwingt mit Nothwendigkeit zu der Annahme einer so intensiven Blutveränderung, dass die Erhaltung des Lebens unmöglich wird, und", fährt er fort, „die äusserst geringe Veränderung der Nieren weist jedenfalls nur auf eine beginnende Reizung dieser Organe hin" (S. 211).

Stokvis betrachtet nun das Nichtauftreten der Hämoglobinurie (oder Methämoglobinurie) in den ganz acut verlaufenden Vergiftungsfällen als einen Hauptbeweis *gegen* die stattgehabte Blutalteration. Er vermisst die Ausscheidung durch den Urin sowohl in einem meiner Versuche am Hunde (richtiger „in zweien") als in einem analogen von Isambert und einem von v. Mering, in welchem ein Hund von 10 kg 5 Stunden nach der Einführung von 5 g Natriumchlorat in die Vena jugularis und vorheriger Unterbindung der Ureteren getödtet wurde, wobei das Blut die charakteristische Verfärbung zeigte. Kann Stokvis ernstlich annehmen, dass bei einer Blutveränderung, welche in dem einen Falle 9, in dem anderen 65 Minuten vor dem Tode eintrat, bereits eine Ausscheidung von gelöstem Blutfarbstoff durch die Nieren statthaben könne? Ueberdies wurde ausdrücklich hervorgehoben, dass in diesem ersten Stadium der Blutverminderung überhaupt noch kein Zerfall, keine Lösung der rothen Blutkörperchen nachzuweisen ist. In zwei anderen Fällen konnten wir 3, resp. 5 Stunden nach der Einführung bereits starke Milzschwellung und soeben beginnende Ausscheidung durch die Nieren

Digitized by Google

constatiren.[1]) Offenbar hängt das Eintreten der letzteren von der Art der Einverleibung und besonders auch von der eingeführten Menge des Salzes ab. Auch bei allen anderen Formen von Hämoglobinurie verstreicht zwischen Application des schädlichen Agens, Glycerin, Jod u. s. w. und dem Beginn der Hglb.-Ausscheidung durch die Nieren meist ein Zeitraum von mehreren Stunden.

Dieses *Fehlen der Methämoglobinurie in den ganz acut tödtlichen Fällen* wird nun von Stokvis in einer Weise verallgemeinert, welche ich mir, in Anbetracht der mehrfach wiederholten genauen Beschreibung der so höchst charakteristischen Nierenveränderung beim Hunde (und beim Menschen), beim besten Willen nicht erklären kann. „Man muss hier einen Unterschied machen zwischen Hunden und Kaninchen in dem Sinne, *dass bei Hunden nie von Hämoglobinurie und Methämoglobinurie die Rede ist,* auch wenn so grosse Dosen ins Blut gebracht worden sind, dass deutliche Vergiftungserscheinungen oder der Tod eintraten. Nur Eiweiss wird in kleiner Menge bisweilen vorübergehend im Harn angetroffen" (S. 197). Bei Kaninchen soll sich die bisweilen vorkommende Methämoglobinurie in der Weise erklären, dass durch das durch die Nieren ausgeschiedene Salz in concentrirter Lösung eine starke Reizung der Nieren und dadurch Blutung herbeigeführt wird; durch das gleichzeitig ausgeschiedene chlorsaure Salz werde dann selbverständlich aus dem Hämoglobin des bluthaltigen Harns Methämoglobin gebildet.

Man vergleiche damit die makroskopische und mikroskopische Beschreibung der Nieren in den oben angeführten Versuchen 5, 6, 7, sowie die analogen Befunde vom Menschen. Eine nochmalige Wiederholung derselben kann ich hier füglich ersparen, bemerke nur so viel, dass es sich stets und in allen Fällen um eine reine *Hämoglobin-* (resp. Methämoglobin-)Ausscheidung handelt und *nie um Hämaturie.* Allerdings sind zahlreiche Verwechselungen zwischen den eigenthümlich körnigen, tropfenartigen, glänzenden Gebilden in Harnkanälchen und Urin mit Blutkörperchen vorgekommen und kommen noch vor, indess ist es nicht schwer, sich von dem ganz verschiedenen Verhalten beider Dinge zu überzeugen. Ueberdies ist der Befund der Niere bei der Intoxication durch chlorsaure Salze *histologisch* durchaus identisch mit dem aller anderen Hämoglobinnieren, was mir hinreichend aus eigener Anschauung bekannt ist und ebenso aus den zahlreichen Beschreibungen von Ponfick, Boström, Lebedeff,

1) S. Versuch 3 und 4. Allerdings waren in letzterem bereits kleinere Dosen der letalen vorausgegangen, in ersterem fand die Einführung selbst in 3½ Stunden statt.

Digitized by Google

Afanassiew und Anderen klar genug hervorgeht. Der Ausdruck *„Blutkörpercheninfarct"* der Harnkanälchen, welchen Ackermann neuerdings auf die Niere bei Kali chloricum-Vergiftung anwendet (vgl. Fall Wilke) ist demnach nicht ganz zutreffend. Es ist nicht undenkbar, dass bei dieser schweren Affection, welche natürlich Circulationsstörungen in der Niere verursacht, auch gelegentlich Blutkörperchen als solche austreten können, indess würden diese an dem Charakter der ganzen Affection gar nichts ändern.

Ich bin überzeugt, dass auch Stokvis, wenn er einmal eine solche Niere eines Hundes nach Vergiftung durch chlorsaures Kali oder Natron gesehen haben wird, welche in allen Abschnitten des Kanälchensystems mit den charakteristischen homogenen röthlichbraunen Cylindern, sowie mit den glänzenden körnigen oder tropfenähnlichen Conglomeraten gefüllt ist, den Gedanken aufgeben wird, dass es sich nur um eine geringfügige locale Reizung der Nieren durch das ausgeschiedene Salz handelt.

Ich gehe hier nicht auf die Frage ein, ob die Nierenaffection bei der Hämoglobinurie und Methämoglobinurie als eine *Nephritis* im gewöhnlichen Sinne aufzufassen ist oder nicht, indem ich in dieser Beziehung auf die Arbeit von Lebedeff, Afanassiew und Anderer verweise. Meiner Ueberzeugung nach handelt es sich um einen einfachen Ausscheidungsvorgang und keine Entzündung, denn im frischen Stadium fehlen alle wirklichen entzündlichen Veränderungen. Es macht für die Niere keinen Unterschied, ob die bräunlichen Massen des Hämoglobins oder die blauen des indigschwefelsauren Natrons oder die gelben und grünen des Gallenfarbstoffes ausgeschieden werden. Damit ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass sich im *weiteren Verlauf* und bei längerer Dauer auch Degenerationen des Epithels und entzündliche Veränderungen im Zwischengewebe anschliessen können. In leichten Graden geht die Ausscheidung spurlos vorüber. Dabei sei noch bemerkt, dass die Hämoglobinausscheidung in den Anfangsstadien in den Rindenkanälchen, wahrscheinlich auch zugleich in den Schleifenkanälchen auftritt, dass aber eine Füllung der geraden Kanälchen, besonders des Markes, immer auf eine bereits vorgeschrittene, selbst auf eine bereits beendigte Ausscheidung hindeutet. Ich will hier auch nicht die weiteren Fragen berühren, ob die Hglb.-Ausscheidung durch die Glomeruli oder durch die Nierenepithelien zu Stande kommt, da dies für die vorliegende Frage unwesentlich ist, ich hoffe aber später auf diesen Gegenstand zurückkommen zu können.

Stokvis stellt also erstens die Umwandlung des Oxyhämoglobin in Methämoglobin im lebenden Blute in Abrede, obwohl dieselbe durch

Digitized by Google

einige meiner Versuche positiv bewiesen und durch v. Mering (Versuch 108 S. 125) *bestätigt worden ist. Er deutet den Milztumor, der durch Anhäufung der massenhaften Zerfallsproducte rother Blutkörperchen in kürzester Zeit entsteht, als Folge eines Icterus, welcher noch nicht vorhanden ist. Er bestreitet ausdrücklich das Vorkommen der Hämoglobinausscheidung durch die Nieren bei Hunden, obwohl dasselbe durch eine Reihe sorgfältig ausgeführter Untersuchungen nachgewiesen ist und überdies dasjenige Symptom darstellt, welches schon bei mässigen Graden der Intoxication am augenfälligsten hervortritt.* Alles dies geschieht, ohne dass Stokvis selbst irgend einen Versuch mittheilt, in welchem *beim Hunde* trotz der Einführung grösserer Dosen des Salzes das Versuchsergebniss ein von dem meinigen abweichendes gewesen ist. Allerdings sagt Stokvis Seite 205: „Das Intoxicationsbild, welches Hunde und Kaninchen bei der intravenösen Injection des Na-Chlorats darbieten, wenn 2—2½ g pro Kilo Thier injicirt werden, hat alle Hauptzüge mit demjenigen gemein, welches auch bei Fröschen hervortritt." Darauf beschreibt er — offenbar hauptsächlich nach Versuchen an Kaninchen — die musculären Zuckungen und Convulsionen, sodann die Erscheinungen der Depression, den komatösen und paralytischen Zustand mit deutlicher Dyspnoe und Störung der Herzaction und Tod unter heftigen Convulsionen nach 1—2 Stunden. „Bei Hunden wird während der Injection eine starke Zunahme der Frequenz, später eine grosse Unregelmässigkeit (der Herzcontractionen) beobachtet." Stokvis hat es dabei, wie es scheint, nicht der Mühe werth erachtet, eine Blutprobe während des Lebens zu untersuchen, wenigstens wird darüber nichts mitgetheilt; sollte er wirklich so von der Ueberzeugung durchdrungen gewesen sein, dass das Blut bei allen diesen Thieren nicht mehr als „recht lebend" zu betrachten gewesen sei?

Mit welchem Rechte Stokvis also die Existenz einer specifischen Giftwirkung der chlorsauren Salze überhaupt in Abrede stellt, dies zu entscheiden, glaube ich getrost dem Urtheil des Lesers überlassen zu dürfen.

Stokvis sucht nun zu zeigen, dass „die toxische und letale Wirkung des intravenös injicirten Na-Chlorats in allen Stücken derjenigen concentrirter Kochsalzlösungen ähnlich" sei, und dass auch bei innerlicher Darreichung beide Salze in ihrer Wirkung übereinstimmen (S. 207). Die letale Dosis betrage für beide Substanzen 8—10 g pro Kilo Thier, wobei allerdings der einschränkende Zusatz gemacht wird „wenigstens bei Kaninchen", da keine Hunde zu diesen Versuchen verwendet wurden, um nicht zu viel Thiere ohne

Digitized by Google

dringende Nothwendigkeit zu opfern. Es scheint mir doch, so gern ich auch diesen Grund anerkennen möchte, dass in diesem Falle die Nothwendigkeit vorlag, einige Hunde zu benutzen, wenn Stokvis den Nachweis führen wollte, dass meine früheren Versuchsergebnisse irrthümlich waren. Denn ich hatte bereits gezeigt, wenn ich hier auch von den Versuchen Lebedeff's absehe, welche Stokvis nicht berücksichtigt, dass 2,8 g pro Kilo in 5 Dosen einen Hund unter Hervorbringung der charakteristischen Blutveränderung mit intensivster Hämoglobinausscheidung tödteten, und dass 2 g per Kilo in 3 Dosen die Blutveränderung mit colossaler Milzschwellung und starker Hämoglobinausscheidung hervorbrachten. Von vornherein ist schon anzunehmen, dass bei *einmaliger* Einführung eine weit geringere Menge genügt, um bei innerlicher Darreichung den Tod herbeizuführen.

Die Vergiftungserscheinungen bei letzterer Applicationsart sucht nun Stokvis zum grössten Theil auf die „Gastritis toxica" und die durch die heftige Reizung des Magens bedingten Reflexe auf Respirations- und Herzcentren zurückzuführen. Bezüglich der ersteren kann ich hier nur hervorheben, dass der Magen bei Hunden *keine* Veränderung darbietet, welche auf eine Gastritis oder gar auf eine Anätzung hindeuteten. In dem einen meiner früheren Versuche, in welchem die relativ colossale Dosis von 50 g Na. chloric. in 5 Dosen, nach vorhergegangenem mehrtägigen Gebrauch kleinerer Dosen, angewendet war (l. c. S. 470), hatte der Magen einen rauchgrauen Anstrich, einige Stellen im Fundus waren besonders dunkelbräunlich (doch handelte es sich dabei keineswegs um Blutergüsse); in dem 2. Fall (S. 479) wird die Schleimhaut als „blassröthlich, ohne Veränderung" bezeichnet.

Nur in einem Fall von Lebedeff, bei welchem durch mehrere Tage allmählich steigende Dosen des Salzes gegeben wurden, stellte sich am Tage vor dem Tode eine Entleerung blutiger Massen aus dem After ein, und die Darmschleimhaut, besonders die des Dickdarmes, fand sich bei der Section mit blutiger Flüssigkeit bedeckt, jedoch ohne Substanzverluste, welche auch im Magen, der eine helle Flüssigkeit enthielt, fehlten (l. c. S. 276). Ich bin geneigt, auch diese Darmaffection nicht für die directe Folge der Einwirkung des Salzes auf die Darmwand zu halten, sondern für eine secundäre, von der bereits erfolgten Blutveränderung abhängige Erscheinung, welche man in ähnlicher Weise auch bei anderen nicht ätzenden Giften bei Hunden nicht selten antrifft — ich erinnere z. B. an die septische Vergiftung. Ich will keineswegs behaupten, dass eine grosse Menge des

Digitized by Google

Salzes bei innerlicher Einführung ganz ohne Wirkung auf die Verdauungsorgane ist; es kann beispielsweise eine Erhöhung der Peristaltik die Folge derselben sein; eine *Anätzung der Schleimhaut*, eine eigentliche *Gastritis* tritt indess bei Hunden nicht ein. Das häufig vorkommende Erbrechen ist vielmehr auf den bereits erfolgten Eintritt der Blutveränderung zu beziehen. Uebrigens ist der beste Beweis, dass die gastrischen Störungen rein secundärer Natur und keineswegs geeignet sind, den charakteristischen Symptomencomplex der Vergiftung aufzuklären, die einfache Thatsache, dass dieser letztere genau in derselben Weise verläuft, gleichviel ob das Gift per os, oder durch die Peritonealhöhle, oder subcutan, oder anderweitig beigebracht worden ist. — Beim *Kaninchen* fand Stokvis die „Schleimhaut des Magens immer in hohem Grade angeätzt"; dieselbe zeigte besonders an der grossen Curvatur intensive und ausgedehnte Blutungen, welche sich bis in die Submucosa ausdehnen; ein grösserer oder geringerer Theil der Schleimhaut liess sich wie ein Fetzen von der Unterlage abheben, „mit einem Wort, die der Gastritis toxica zukommenden Erscheinungen in ausgeprägtester Weise."

Wie erklärt nun Stokvis die Vergiftungserscheinungen beim Menschen? Das hartnäckige Erbrechen, die profuse Diarrhoe bei den ganz acut verlaufenden Fällen (in welchen diese Symptome übrigens gar nicht einmal constant sind) soll sich viel leichter aus der Gastritis toxica nach Einfuhr einer grösseren Menge eines reizenden Salzes erklären, als aus einer Blutzersetzung. „Die hochgradige Dyspnoe, die tiefe Cyanose, die Herzschwäche, die Convulsionen sind weiter theils als Reflexerscheinungen aus der Gastritis toxica, theils als durch Kaliwirkung verursacht zu betrachten, theils auch mit der acuten Wirkung einer in die Blutmasse aufgenommenen concentrirten Salzlösung in Zusammenhang zu bringen" (S. 211). Bei den weniger acuten Fällen ist es „dieselbe locale Wirkung (scil. welche die toxische Gastritis hervorbringt), welche beim Fortdauern des Lebens auch eine Schwellung der Duodenalschleimhaut veranlassen kann, als deren Folge ein echter Icterus catarrhalis, ein wahrer hepatogener Icterus auftritt. Dieser Icterus führt zur Gallenstauung und zur nothwendigen Volumsvergrösserung der Leber, und ausserdem, wie jeder hepatogene Icterus, zur Schwellung der Milz. Die entfernte Kali- und Salzwirkung äussert sich als Herzschwäche und Athemnoth, die allmähliche Abscheidung des Salzes durch die Nieren, welche bei den eingebrachten grossen Mengen mehrere Tage in Anspruch nimmt, führt ausserdem zu einer *acuten toxischen Nephritis*, wobei in geringer Menge ein *Eiweiss, Blut und Harncylinder* enthaltender Harn entleert

Digitized by Google

wird . . . . — Es entwickeln sich dann die von der Urämie abhängigen Störungen des Nervensystems . . .

Man sieht, wie leicht alle Vergiftungserscheinungen sich erklären lassen und wie wenig Veranlassung da ist, noch irgend ein anderes unbewiesenes Moment (!) zur Erklärung des Vergiftungsbildes heranzuziehen" (S. 213).

Ich würde nur das oben Gesagte wiederholen können, um nachzuweisen, dass fast kein einziger Zug dieses Bildes mit dem Resultat des Experimentes und der anatomischen Untersuchung am Menschen stimmt. Nur den Schlusssatz bezüglich der Urämie vermag ich zu acceptiren, jedoch mit dem Unterschiede, dass sich die Urämie durch die mechanische Verstopfung der Sammelröhren der Nieren (ja sogar des Nierenbeckens und der Blasenmündung) durch die veränderten Hglb.-Massen und die dadurch bedingte Anurie erklärt (s. oben).

Man ist nun wohl zu der Frage berechtigt, wie es zu erklären ist, dass Stokvis trotz einer grossen Anzahl von Thierversuchen zu so abweichenden Ergebnissen gekommen ist, dass er, wie aus seiner Schilderung hervorgeht, das charakteristische Bild der Vergiftung durch chlorsaure Salze in allen ihren Stadien *überhaupt nicht zu sehen bekommen hat.* Der Grund liegt zum grossen Theil offenbar darin, dass Stokvis fast ausschliesslich an *Kaninchen* experimentirte, während ich und Andere hauptsächlich *Hunde* benutzten. Ich hatte mich bereits im Anfang meiner Versuche überzeugt, dass Kaninchen sich viel widerstandsfähiger gegen chlorsaure Salze verhalten als Hunde. Die Versuche an diesen gaben aber so übereinstimmende Resultate mit den Vergiftungserscheinungen beim Menschen, dass dieselben für die Hauptfrage, die Ursache der giftigen Wirkung der chlorsauren Salze auf den *menschlichen Organismus*, jedenfalls ausschlaggebend sein mussten.

Der Schluss, zu welchem Stokvis aus seinen Versuchen in erster Linie meiner Ansicht nach hätte gelangen müssen, wäre gewesen, dass Kaninchen nicht die geeigneten Versuchsthiere sind, um diese Frage zur Entscheidung zu bringen. Es ist doch eine alte Regel und ein nicht unbilliges Verlangen, dass, wenn Jemand die Unrichtigkeit gewisser Versuche beweisen will, er dieselben zunächst unter denselben Bedingungen wiederholen muss.

Was den Grund des verschiedenen Verhaltens der Versuchsthiere betrifft, so kann man wohl, ganz allgemein gesagt, annehmen, dass der Organismus der Pflanzenfresser sich gegen chlorsaure Salze anders verhält als der der Fleischfresser und des Menschen. Der erstere scheint über Mittel zu gebieten, um den schädlichen Einfluss der chlor-

Digitized by Google

sauren Salze bei ihrem Durchgang durch die Blutbahn in höherem Grade zu neutralisiren, als der letztere. Dass auch Kaninchen der Wirkung der chlorsauren Salze unterliegen, ist von Stokvis selbst bewiesen, aber es gehören dazu grössere Gaben, nach Stokvis 8 bis 12 g Natr. chlor. pro 1 Kilo, während beim Hund nicht viel mehr als 1 g, beim Menschen, besonders bei Kindern, wie es scheint, noch viel weniger bei einmaliger Einführung genügt, um den Tod herbeizuführen. Ausserdem kommen bei den am Kaninchen angestellten Versuchen jedenfalls noch ganz andere Umstände, besonders die nachtheilige Einwirkung grosser Flüssigkeitsmengen, in Betracht.

Auf welchem Umstande in letzter Instanz diese, wie ich gern zugebe, sehr auffällige Widerstandsfähigkeit der Kaninchen beruht, entzieht sich vorläufig meiner Beurtheilung. Man könnte vielleicht die Vermuthung aussprechen, dass der grössere Alkalireichthum des Blutes der Pflanzenfresser einen gewissen Einfluss hätte.

Riess hat bereits die Möglichkeit hervorgehoben, dass an der eigenthümlichen Blutzerstörung die Verminderung der Alkalescenz des Blutes die Schuld trage, indem er sich darauf bezieht, dass Friedländer in mehreren Fällen acuter Intoxication durch chlorsaures Kali eine saure Reaction des Leichenblutes fand. Letzteres würde an sich nicht sehr viel beweisen, da es sich um Leichenblut handelte. Auch würde die Verminderung der Alkalescenz allein die eigenthümliche Blutzerstörung im Sinne von Riess nicht erklären, abgesehen davon, dass es sich bei dieser letzteren bereits um einen Folgezustand handelte, wie ich oben gezeigt habe. Wohl aber könnte eine verminderte Alkalescenz des Blutes den Eintritt der primären Blutveränderung begünstigen und eine Vermehrung der Alkalescenz denselben verzögern oder gar verhindern.

Dass der Grad der Alkalescenz des Blutes einen Einfluss auf die Einwirkung des Salzes hat, scheint in der That aus den Versuchen v. Mering's mit Blut ausserhalb des Organismus hervorzugehen. v. Mering hat gezeigt, dass Vermehrung der Kohlensäure, sowie Zusatz von saurem phosphorsauren Natron (innerhalb physiologischer Grenzen) die Fähigkeit des Blutes, bei Anwesenheit von chlorsauren Salzen Methämoglobin zu bilden, wesentlich erhöht, während andererseits Zusatz von Alkalien dieselbe vermindert.

Indess wäre es übereilt, hieraus ohne genauere Untersuchungen bereits bestimmte Schlüsse zu ziehen, wir müssen also vorläufig diese Frage unentschieden lassen. Jedenfalls hängt dieselbe eng zusammen mit der Hauptfrage, welcher Art die Wechselwirkung zwischen chlorsauren Salzen und Blut ist.

Digitized by Google

Während ich auf Grund der thatsächlich nachgewiesenen Methämoglobinbildung unter der Einwirkung der chlorsauren Salze annehmen zu müssen glaubte, dass eine Zersetzung der letzteren unter Abgabe von Sauerstoff stattfinden müsse, obwohl eine solche bis dahin nicht nachgewiesen war, und diese Annahme durch den Nachweis der Reduction des Chlorates durch eine reine Lösung von O-Hglb. zu stützen suchte, beweist Stokvis von Neuem, dass eine solche Zersetzung im Körper nicht stattfindet, da die Menge der im Harn ausgeschiedenen Chlorate so gut wie vollständig der eingeführten Menge entspreche. Die thatsächliche Richtigkeit seiner Versuche bestreite ich natürlich nicht im Mindesten. Doch steht mit denselben die von Gaehtgens[1]) gefundene Thatsache im Widerspruch (welche auch Stokvis anführt, ohne darauf, wie es scheint, viel Gewicht zu legen), dass im Organismus des Hundes das Kaliumchlorat zu einem beträchtlichen Theile (1/5—1/4 der Einnahme oder absolut ca. 2 g in 24 Stunden) reducirt wird, sowie die von v. Mering[2]) mitgetheilte Angabe, dass im Blute eines Hundes, welches nach der Injection von 5 g Natriumchlorat in die Vena jugularis dunkelbraun geworden war, beträchtlich mehr Chlornatrium enthalten war, als vor der Injection, woraus auf eine Reduction von 0,0131 g chlorsauren Natrons durch 10 ccm Blut geschlossen werden musste.

Diesen allerdings nur vereinzelten Untersuchungsergebnissen stehen zahlreiche andere mit entgegengesetztem Resultate gegenüber, und es wäre daher denkbar, dass es sich in jenen um Beobachtungsfehler gehandelt habe, obwohl dieselben von sorgfältigen und sachverständigen Forschern herrühren.

Aber es wäre möglicherweise noch eine andere Erklärung der abweichenden Untersuchungsergebnisse zulässig. Es ist zweifellos, dass dieselbe Chloratmenge, welche bei *einmaliger* Einführung den Tod unter charakteristischen Erscheinungen zur Folge hat, in kleinen mehrfach wiederholten Gaben gar keinen Nachtheil anrichtet. Schnelligkeit der Resorption, wie sie im nüchternen Zustande vom Magen aus, oder bei subcutaner, oder intraperitonealer Einführung stattfindet, begünstigt den Eintritt der toxischen Erscheinungen zweifellos. So-

1) Berliner klin. Wochenschrift. 1883. Nr. 20. Eine ausführlichere Mittheilung des Versuches ist, wie es scheint, noch nicht erfolgt.

2) l. c. S. 125. Wenn v. Mering bei Gelegenheit dieses Versuches annimmt, dass ein gewisser Methämoglobingehalt des Blutes ohne Schaden ertragen werden könne, so kann ich dem nicht vollständig beistimmen; da der Hund bereits 5 Stunden nach der Injection getödtet wurde, so ist noch nicht sicher, was später daraus geworden wäre.

Digitized by Google

mit ist als sicher anzunehmen, dass zur Entfaltung der letzteren eine gewisse Concentration des Salzes im Blute erforderlich ist, eine Annahme, welche auch durch Versuche von v. Mering mit Blutproben ausserhalb des Organismus bestätigt zu werden scheint.

Wird eine gewisse Concentration des Salzes im Blute nicht erreicht, so wird dasselbe ausgeschieden, ohne dass eine Spur einer toxischen Wirkung eintritt. Es wäre denkbar, wenn auch schwer erklärlich, dass auch die *Zersetzung des Salzes* im Blute erst bei einer gewissen Concentration ihren Anfang nehme, so dass also die toxischen Erscheinungen einträten, wenn dieser Punkt erreicht wäre. Der Nachweis des Ueberganges der ganzen Chloratmenge in den Harn in unzersetztem Zustande würde dann nur beweisen, dass noch keine Vergiftungserscheinungen im Blute eingetreten waren, dass also die Concentration des Salzes noch nicht den nöthigen Grad erreicht hatte, um die eigenthümliche Wechselwirkung zwischen Hämoglobin und Chlorat herbeizuführen.

Volle Beweiskraft würde der Vergleich der eingeführten und der ausgeschiedenen Chloratmenge nur in einem Versuche haben, in welchem *nach eingetretener intensiver Blutveränderung* die Gesammtmenge der ausgeschiedenen Chlorate bestimmt würde. Und selbst hierbei könnte es sich möglicherweise um sehr geringe Differenzen handeln. Bis jetzt ist der Versuch in dieser Weise noch nicht ausgeführt worden.

Indess hat die ganze Frage von der Zersetzung oder Nichtzersetzung der Chlorate im Blute ein mehr pharmakologisch-chemisches Interesse und berührt zunächst die pathologische Thatsache der Veränderung des Blutfarbstoffes und der Zerstörung der rothen Blutkörperchen mit ihren Folgen gar nicht; diese letztere lässt sich eben nicht wegleugnen, auch wenn der Nachweis geführt wird, dass eine Zersetzung der chlorsauren Salze im Blute thatsächlich nicht stattfindet. Es würde sich in diesem Falle nur darum handeln, wie die unbestreitbaren pathologischen Veränderungen auf andere Weise zu erklären sind, und man müsste hierbei nicht allein auf die chlorsauren Salze, sondern auch auf die übrigen Substanzen Rücksicht nehmen, welche die gleiche Eigenschaft haben, im circulirenden Blute Methämoglobin zu bilden.

Um diese Einwirkung ganz zu verstehen, müssten wir zunächst besser über die chemische Natur des Methämoglobin unterrichtet sein, als es zur Zeit der Fall ist.

Jäderholm[1]) erklärte bekanntlich das Methämoglobin für Par-

1) Ich erlaube mir hier zu bemerken, dass mir die Arbeit Jäderholm's zur Zeit meiner Untersuchungen leider gar nicht bekannt war, so dass mir erst

Digitized by Google

oxyhämoglobin, indem er annahm, dass dasselbe mehr Sauerstoff enthalte als O-Hglb. Ich selbst [1]) war auf Grund der Umwandlung des reducirten Hämoglobin in Methämoglobin, ohne die Zwischenstufe des O-Hglb. (bei Ausschluss von Sauerstoff) zu dem Schluss gekommen, dass das Methämoglobin ein Oxydationsproduct des reducirten Hglb. sei, welches weniger O enthalte als das O-Hglb. Saarbach [2]) ist dagegen zu dem Resultat gelangt, dass das Methämoglobin einen höheren O-Gehalt als das O-Hglb. besitze, und dass dasselbe bei vorsichtiger Reduction durch S-Ammon bei Abschluss von Sauerstoff zuerst in O-Hglb. und dann erst in reducirtes Hglb. übergeführt werde. Dagegen haben Hüfner und R. Külz [3]) den Nachweis geführt, dass das Methämoglobin nicht mehr und nicht weniger Sauerstoff enthält als das O-Hglb. Jedenfalls ist aber anzunehmen, dass der Sauerstoff im Methämoglobin auf andere Art gebunden ist als im O-Hglb. und zwar fester.

In welcher Weise nun diese Umwandlung des O-Hglb. unter der Einwirkung von Oxydationsmitteln und anderen Substanzen, welche wohl kaum als solche zu betrachten sind, zu Stande kommt, das ist eine Frage, deren Entscheidung vielleicht noch lange ihrer Lösung harren wird. Jedenfalls ist man aber nicht berechtigt, mit Stokvis zu schliessen: Da keine Zersetzung der chlorsauren Salze im lebenden Körper nachgewiesen werden kann, kann auch kein Methämoglobin sich bilden, also kann dieses, wo es vorkommt, nur Folge einer cadaverösen Veränderung sein. Der Versuch und die Vergiftungsfälle beim Menschen setzen die Bildung des Methämoglobin im lebenden Blute ausser Zweifel; unmittelbare Folge derselben ist entweder der Tod oder die Ausscheidung der zerstörten Blutkörperchen und des gelösten Farbstoffes durch die Nieren, resp. Anhäufung in der Milz und weitere Veränderungen.

Wenn ich auch glaube, dass ich durch die vorhergehende, vielleicht schon zu ausführliche Auseinandersetzung hinreichend nachgewiesen habe, dass der Angriff Stokvis' gegen die Richtigkeit der von mir behaupteten Thatsachen ungerechtfertigt war, und dass dieselben für den *Menschen*, um den es sich doch in erster Linie handelt, und für den Hund ihre volle Gültigkeit behalten, so mochte ich

---

nach vielfachen Bemühungen die Feststellung gelang, dass der im Blute sich bildende Körper das damals noch wenig bekannte Methämoglobin sei und nicht saures Hämatin, wie ich anfangs vermuthet hatte.

1) Ueber das Methämoglobin. Virchow's Archiv. 77. Bd. S. 493.

2) Archiv für die gesammte Physiologie. XXVIII. Bd. S. 382.

3) Zeitschrift für physiologische Chemie.

Digitized by Google

mich doch nicht hierbei begnügen, um so weniger, als der Angriff von so angesehener Seite kam, dass ich fürchten musste, dass es dem Urheber nicht an vielseitiger Anerkennung fehlen und dadurch andererseits auch ein verderblicher Einfluss auf den ohnehin schon sehr lax gehandhabten Verbrauch des chlorsauren Kali als Volksheilmittel ausgeübt werde. Die Folge von übermässig warmen Empfehlungen und der Geringschätzung der giftigen Wirkung eines Mittels pflegt, wie wir dies gerade bei dem chlorsauren Kali beobachten konnten, eine grössere Anzahl von Vergiftungsfällen zu sein, deren Verantwortung zum grossen Theil auf die Urheber jener Meinung zurückfällt. Abgesehen davon lag es mir daran, einige noch mangelhaft aufgeklärte oder streitige Punkte in Betreff der pathologischen Veränderungen unter dem Einfluss der chlorsauren Salze durch einige neue Versuche womöglich aufzuklären.

(Fortsetzung folgt.)

Digitized by Google

XI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

64. Ueber die Unveränderlichkeit des Kohlenoxydes und der Oxalsäure im thierischen Organismus.

Von

Dr. **Gaetano Gaglio**

aus Girgenti.

Bekanntlich ist der Sauerstoff im arteriellen Blute ebenso inactiv wie in der atmosphärischen Luft. Dennoch werden beim Durchströmen des sauerstoffhaltigen Blutes durch lebende Gewebe die kräftigsten Oxydationen hervorgebracht. Diese Thatsache lässt sich nur durch die Annahme erklären, dass in den thierischen Geweben entweder der Sauerstoff in die active Form übergeführt wird oder die schwer oxydirbaren Substanzen in leicht verbrennliche umgewandelt, d. h. zur Spaltung des inactiven Sauerstoffmoleküls befähigt werden.

Zur Entscheidung der Frage, ob die Oxydation schwer verbrennlicher Substanzen im Organismus sich in der einen oder der anderen Weise vollzieht, kann das Verhalten solcher Verbindungen beitragen, von denen man annehmen darf, dass sie im Organismus nicht in leicht oxydirbare Stoffe umgewandelt werden und dem entsprechend dort nur durch primär activen Sauerstoff einer Oxydation unterliegen können.

Zu dieser Kategorie von Verbindungen scheinen vor allen die Oxalsäure und das Kohlenoxyd zu gehören. Wenn diese Substanzen im Organismus mit einiger Leichtigkeit oxydirt werden, so darf man annehmen, dass dabei activer Sauerstoff betheiligt ist. Werden diese Stoffe dagegen nach ihrer Einverleibung ganz unverändert wieder ausgeschieden, so darf man schliessen, dass der active Sauerstoff bei den Oxydationen im Organismus keine Rolle spielt, und diesen Vorgängen dort nur solche Substanzen unterworfen sind, welche unter

Digitized by Google

dem Einfluss der Gewebe zur Aufnahme des Sauerstoffes geeignet, d. h. leicht verbrennlich werden.

I. Das Verhalten des Kohlenoxydes im Organismus.

Die Frage von der Oxydirbarkeit des Kohlenoxydes im Organismus ist nicht neu, sondern bereits vielfach discutirt und umstritten. Indessen gestatten die bisher darüber ausgeführten Untersuchungen keine sichere Beantwortung derselben. Im Allgemeinen besteht die Ansicht, dass bei Vergiftungen mit Kohlenoxyd letzteres theils zu Kohlensäure verbrannt, theils unverändert ausgeschieden wird. Diese Auffassung erklärt zwar manchen Erfahrungssatz und versöhnt entgegengesetzte Meinungen, entscheidet aber die Sache nicht endgültig und lässt daher genauere Untersuchungen über die Menge des unverändert ausgeschiedenen Kohlenoxydes nothwendig erscheinen, auch wenn man dabei nicht die Frage über die Art des Zustandekommens der Oxydationen im Organismus im Auge hat. — Die Versuchsanordnung, die ich zur Entscheidung dieser Frage wählte, ging darauf aus, ein Thier wie bei physiologischen Respirationsversuchen in einem geschlossenen Raume derartig athmen zu lassen, dass der verbrauchte Sauerstoff immer wieder ersetzt und die gebildete Kohlensäure fortwährend entfernt werden konnte. Dann wurde dem Athmungsraum eine genau bestimmte Menge von Kohlenoxyd zugeführt, die so bemessen war, dass das Thier in dieser kohlenoxydhaltigen Luft mehrere Stunden athmen konnte, bevor die Vergiftung zu Stande kam. Nachdem letztere eingetreten war, wartete ich ein paar Stunden, bis die Symptome einer tiefen Prostration befürchten liessen, dass das Thier sich nicht mehr erholen werde, falls das Kohlenoxyd nicht schleunig entfernt würde. Das geschah in der Weise, dass die kohlenoxydhaltige Luft aus dem Athenraum abgesaugt und erst durch reinen Sauerstoff und hernach durch atmosphärische Luft ersetzt wurde. Dieses Durchleiten dauerte mehrere Stunden, bis das Thier sich vollkommen erholt hatte. Die aus dem Athemraum aspirirte Luft wurde zuerst mittelst Kali vollständig von Kohlensäure befreit und gelangte dann in eine gewöhnliche, mit Kupferoxyd gefüllte und im Rothglühen erhaltene Verbrennungsröhre, in der die Verbrennung des Kohlenoxydes zu Kohlensäure stattfand. Das weitere Verfahren war das gleiche wie bei einer Elementaranalyse. Der aus der Verbrennungsröhre austretende und durch Chlorcalcium von jeder Spur von Wasser befreite Luftstrom passirte zuletzt einen Kaliapparat, in welchem die Absorption der aus dem Kohlenoxyd gebildeten Kohlen-

Digitized by Google

säure erfolgte. Aus der Menge der letzteren liess sich dann die Quantität des aus dem Athemraum unverändert fortgeführten Kohlenoxydes berechnen. Der Werth, den die nach dieser indirecten Methode der Bestimmung des Kohlenoxydes erlangten Resultate beanspruchen dürfen, hängt lediglich von der Constanz der letzteren und von sorgfältig ausgeführten Controlversuchen ab. Die Fehlerquelle, die vor allen anderen zu fürchten war, konnte dadurch herbeigeführt werden, dass während des Versuches von dem Thier selbst von der Haut, durch die Lungen und insbesondere aus dem Darm Sumpfgas oder andere Kohlenwasserstoffe ausgeschieden und in der Verbrennungsröhre zu Kohlensäure verbrannt wurden. Bekanntlich haben zuerst Regnault und Reiset bei ihren Respirationsversuchen an Wiederkäuern bedeutende Mengen von Sumpfgas gefunden, während es bei Schweinen und Truthühnern fehlte. Kleine Mengen von Methan wiesen Pettenkofer und Voit[1]) in dem Respirationsraum von Hunden nach. Colasanti[2]) fand es bei Meerschweinchen nur während der Verdauung. Im nüchternen Zustande gaben dagegen diese Thiere nichts oder nur Spuren von diesem Gas an den Respirationsraum ab.

Ich stellte meine Versuche an Kaninchen und nur einmal an einer Taube an. Bevor die Thiere zu den Versuchen verwendet wurden, liess ich sie 2 Tage hintereinander hungern, um den Abgang von Fäces und damit den Austritt von Darmgasen zu verhüten. Bei den Kaninchen wurde vor dem Versuch auch die Harnblase durch Ausdrücken entleert. Als ich den Versuch an derartig vorbereiteten Thieren in der oben angedeuteten Weise, jedoch ohne Zusatz von Kohlenoxyd ausführte, fand etweder gar keine Gewichtszunahme des Kaliapparates statt, der zur Absorption der durch Verbrennung gebildeten Kohlensäure bestimmt war, oder sie betrug, wenn sie vorkam, nur 2—3 mg. Es durfte daraus geschlossen werden, dass unter solchen Verhältnissen entweder gar keine Kohlenwasserstoffe in den Respirationsraum gelangen oder nur so geringe Mengen, dass sie das Resultat der geplanten Versuche nicht zu trüben vermögen. Auch die Uebereinstimmung der Resultate der einzelnen Versuche macht das Vorhandensein anderer Fehlerquellen sehr unwahrscheinlich.

Die specielle Anordnung des Apparates, mit dem ich diese Versuche ausführte, war folgende.

1) Sitzungsbericht der bayer. Academie der Wissenschaften. Mai 1883.

2) Ueber den Einfluss der umgebenden Temperatur auf den Stoffwechsel der Warmblüter. Archiv für die gesammte Physiologie. 14. Bd. S. 92. 1877.

Digitized by Google

Zur Aufnahme des Thieres diente eine Glasglocke von 15 Liter Gehalt, welche im oberen Theil mit einem Tubulus und doppelt durchbohrtem Kautschukpfropf versehen war. Die eine Bohrung des letzteren stand mit einem Manometer in Verbindung, welches den Druck im Inneren der Glocke anzeigte, in der anderen befand sich die zum Absaugen der Gase aus dem Athemraum bestimmte Glasröhre.

Die Glasglocke ruhte auf einer lackirten Scheibe aus Holz, die nach Art eines Schemels mit kurzen Füssen und mit einer tiefen, dem Umfang der Glocke entsprechenden Rinne versehen war, in welcher sich der Rand der Glocke unter Quecksilberabschluss befand.

Die Holzscheibe wurde von zwei luftdicht eingefügten Glasröhren durchbohrt, von denen die eine für die Zufuhr von Kohlenoxyd, Sauerstoff und Luft, die andere zur Entfernung der vom Thier ausgeschiedenen Kohlensäure diente. Die Vorrichtung zur Absorption der letzteren bestand aus 2 tubulirten Flaschen von je 1 Liter Inhalt, welche mittelst eines an jeder Flasche seitlich in der Nähe des Bodens befindlichen Tubulus durch einen langen Kautschukschlauch unter einander verbunden waren. Die eine dieser Flaschen communicirte mittelst ihres oberen Tubulus und einer Kautschukröhre mit dem Respirationsraum, die andere war unverschlossen und mündete in freier Luft. Jede dieser Flaschen war bis zu $^2/_3$ ihres Inhaltes mit concentrirter Kalilauge gefüllt. Durch Heben und Senken der freien, nicht mit der Glocke in Verbindung stehenden Flasche konnte das Niveau der Kalilösung in der Flasche verändert und die Luft des Athemraumes durch Aspiration beliebig oft mit der Kalilauge in Berührung gebracht werden. Um die Absorption der ausgeathmeten Kohlensäure noch mehr zu begünstigen, befand sich auf dem Boden der Glasglocke ein weites, flaches Gefäss, welches mit einem Drahtnetz aus Eisen bedeckt war, auf welchem das Thier seinen Stand hatte. Diese Vorrichtung genügte, um eine schädliche Anhäufung von Kohlensäure in der Glocke zu verhüten.

Die zweite, in den Holzboden der Glocke eingefügte Röhre stand mit einem T-Rohr in Verbindung, von dem der eine Schenkel für die Zufuhr von Sauerstoff, der andere für die von Kohlenoxyd diente. Zwischen Glocke und Sauerstoffgasometer war eine mit Kalilauge gefüllte und als Müller'sches Ventil wirkende Waschflasche eingeschaltet, die den Austritt von Luft aus dem Athemraum verhinderte. Das Abmessen und die Zufuhr von Kohlenoxyd geschah mittelst einer Bunte'schen Gasburette. Das Kohlenoxyd wurde, bis auf einen Fall, in welchem Blutlaugensalz zur Anwendung kam, durch Erhitzen von reiner Ameisensäure mit concentrirter Schwefelsäure dar-

Digitized by Google

gestellt und mit Kalilauge gewaschen. Nachdem die Entwicklung 1—2 Stunden gedauert hatte, wurde das Gas in der Bunte'schen Burette aufgefangen und gemessen.

Bevor die aus der Glocke austretende Luft in die Verbrennungsröhre gelangte, hatte sie erst 2 mit sehr concentrirter Kalilösung gefüllte Waschflaschen und sodann 2 mit Kalistücken gefüllte Absorptionscylinder zu passiren. Die Controlversuche lehrten, dass durch diese Absorptionsvorrichtungen die Kohlensäure vollständig zurückgehalten wurde. Zum Trocknen der aus dem Verbrennungsofen austretenden Gase genügte Chlorcalcium allein nicht; sie mussten ausserdem eine 4—5 cm lange Schicht von Phosphorsäureanhydrid durchstreichen. Im Uebrigen wurde Alles in der bei einer Verbrennungsanalyse üblichen Weise ausgeführt.

Die Herstellung und Handhabung dieses complicirten Apparates bot anfangs mancherlei Schwierigkeiten, die besonders darin bestanden, dass eine Genauigkeit wie bei einer Elementaranalyse verlangt wurde, während durch die Absorptionsröhren binnen 3—4 Stunden 50—60 Liter Luft durchtreten mussten. Dabei konnten Spuren von Kohlensäure und Wasser, welche nicht absorbirt wurden, den ganzen Versuch vereiteln oder zu den grössten Irrthümern Veranlassung geben. Durch eine längere Uebung liessen sich alle diese Schwierigkeiten allmählich vollständig überwinden, bis schliesslich die Ausführung des Versuches stets mit Leichtigkeit und Sicherheit gelang. Hierbei, sowie im Laufe der ganzen Untersuchung hatte ich mich unausgesetzt der Hülfe des Herrn Privatdocenten Dr. v. Schroeder, damaligen Assistenten des pharmakologischen Institutes, zu erfreuen, dem ich dafür in Erfüllung einer angenehmen Pflicht meinen tiefgefühlten Dank ausspreche.

Im Folgenden sind die von mir mit Hülfe dieser Methode ausgeführten Versuche im Einzelnen aufgeführt.

Versuch 1.

Unter der Glocke ein Kaninchen. Aus derselben werden 3—4 Liter Luft durch Aspiration entfernt und durch Sauerstoff ersetzt. Die Gesammtmenge des zugesetzten Kohlenoxydes beträgt, feucht gemessen, 90,5 ccm bei 12° und 0,752 m Barometerdruck, entsprechend 0,1044 g Kohlenoxyd.

Um 9 h. 30 m. wird die erste Portion von 40 ccm Kohlenoxyd zugeführt. Wenige Minuten darauf zeigt das Thier grosse Unruhe, die Ohren werden aufgerichtet und sind geröthet.

Nach 1—2 Stunden wird das Thier ruhiger.

Um 12 h. ist das Kaninchen sehr hinfällig, hält sich schlecht auf den Beinen und stützt die Schnauze gegen die Wand der Glocke; die

Digitized by Google

Schleimhäute sind geröthet und aus dem Maul fliessen einige Tropfen Speichel.

Um 12½ h. ist das Thier völlig bewegungslos, die Respiration weniger frequent, aber tiefer als normal. Aus dem Gasometer sind bisher etwa 1,5 Liter Sauerstoff verbraucht. Es wird jetzt die Hälfte der Luft aus der Glocke in die Verbrennungsröhre aspirirt und durch Sauerstoff ersetzt.

Um 1 h. erholt sich das Thier. Es werden weiter 50,5 ccm Kohlenoxyd zugesetzt.

Um 2 h. ist das Thier wieder stark vergiftet. Es beginnt das Absaugen der Luft aus der Glocke, während in diese atmosphärische Luft eingelassen wird.

Um 3 h. hat sich das Thier auf die Füsse gesetzt, erscheint aber noch schwach und hinfällig. Das Absaugen der Luft aus der Glocke wird gleichmässig fortgesetzt.

Um 7 h. hat sich das Kaninchen völlig erholt und ist ganz munter. Der Versuch wird beendet. Die Luft der Glocke war etwa 5 mal erneuert worden.

Die Wägung des Kaliapparates ergab 0,1590 g durch Verbrennung gebildeter Kohlensäure, entsprechend 0,1011 CO.

Zugesetzt waren	0,1044 g CO
Wiedergefunden sind	0,1011 = =
Der Verlust beträgt demnach	0,0033 g CO

oder 3,1 Proc. der zugesetzten Menge.

Versuch 2.

Kaninchen. Beginn des Versuches um 9½ h. Die Menge des angewandten Kohlenoxydes betrug, feucht gemessen, 37,02 ccm bei 7,5° und 0,752 m Barometerdruck, entsprechend 0,0442 g CO. Bis 4 h. bleibt das Thier ruhig, dann beginnen die Vergiftungssymptome: das Kaninchen wird dyspnoisch, lässt den Kopf sinken und fällt auf die Seite. Nachdem sich dieser Zustand ausgebildet hat, beginnt das Absaugen der Luft aus der Glocke und wird um 7 h. beendet, wobei das 4fache Luftvolum den Athemraum passirte. Das Thier hatte sich inzwischen völlig erholt.

Es wurden erhalten 0,0680 g CO_2, entsprechend 0,0432 g CO_2.

Es waren zugesetzt	0,0442 g CO
Wieder erhalten wurden	0,0432 = =
Der Verlust beträgt demnach	0,0010 g CO

oder 2,2 Proc. der angewandten Menge.

Versuch 3.

Kaninchen. Anfang um 8 h. Morgens. Gesammtmenge des in zwei Portionen in einem Zeitintervall von 3 Stunden zugesetzten Kohlenoxydes, feucht gemessen, 105,72 ccm, bei 10,0° und 0,753 m Barometerdruck, entsprechend 0,1237 g CO.

Digitized by Google

Das Thier zeigte von 3 h. ab schwere Vergiftungserscheinungen. Das Absaugen der Luft aus der Glocke begann um $3^1/_2$ h. und wurde nach 5 maliger Erneuerung des Luftvolums um $6^1/_2$ h. beendet. Das Kaninchen hatte sich seit 2 Stunden völlig erholt.

Gefunden wurden 0,1865 CO_2, entsprechend 0,1186 g CO.

Es waren zugesetzt	0,1237 g CO
Wiedererhalten wurden	0,1186 = =
Der Verlust ist demnach	0,0051 g CO

oder 4,1 Proc. der angewandten Menge.

Der etwas grössere Verlust in diesem letzten Versuche liess den Zweifel aufkommen, ob das Absaugen zureichend gewesen und ob nicht infolge dessen ein Rest von Kohlenoxyd in der Glocke zurückgeblieben war. In diesem Falle konnten die erlangten guten Resultate blos auf Zufall beruhen, denn es blieb immerhin die Möglichkeit bestehen, dass die erhaltene und gewogene Kohlensäure auch noch einer anderen Quelle entstammte. Es erschien daher nothwendig, die sämmtliche Luft aus der Glocke in sicherer Weise in das Verbrennungsrohr zu bringen. Das wurde in den beiden folgenden Versuchen dadurch erreicht, dass ich die Luft aus der Glocke erst 2—3 mal in der gewöhnlichen Weise absaugte und dann bei fortgesetzter Aspiration statt der atmosphärischen Luft Wasser in die Glocke einströmen liess. Dabei ging das Thier durch Ertrinken zu Grunde.

Versuch 4.

Kaninchen. Beginn des Versuches um 9 h. Vormittags. Gesammtmenge des zugeführten Kohlenoxydes, feucht gemessen, 106,72 ccm, bei 12° und 0,755 m Barometerdruck, entsprechend 0,1223 g CO.

Das Kohlenoxyd wurde in 3 Portionen in die Glocke eingeführt, die erste Portion von 40 ccm bei Beginn des Versuches, die zweite von 30 ccm um 12 h. und der Rest um $12^1/_2$ h.

Um $1^1/_4$ h. ist das Kaninchen schwer vergiftet, es liegt bewegungslos auf der Seite, die Respiration ist selten und tief. Aus dem Gasometer sind $3^1/_2$ Liter Sauerstoff verbraucht.

Nachdem die Luft in der Glocke durch Absaugen 2 mal erneuert war und nachdem sich das Thier seit ein paar Stunden völlig erholt hatte, begann um 4 h. das Einsaugen von Wasser in die Glocke und war um 6 h. beendet.

Es wurden erhalten 0,1880 g CO_2, entsprechend 0,1196 g CO.

Es waren zugesetzt	0,1223 g CO
Wiedergefunden wurden	0,1196 = =
Der Verlust beträgt demnach	0,0027 g CO

oder 2,2 Proc. der angewandten Menge.

Digitized by Google

Versuch 5.

Der Versuch wurde an einer Taube ausgeführt, die seit 2 Tagen kein Futter erhalten hatte. Vorher überzeugte ich mich, dass auch dieses Thier keine bei der Verbrennung Kohlensäure liefernden, gasförmigen Producte ausschied.

Um 8 h. Morgens Beginn des Versuches. Gesammtmenge des in 2 nahezu gleichen Portionen zugeführten Kohlenoxydes, feucht gemessen, 105,72 ccm bei 15° und 0,756 m Barometerdruck, entsprechend 0,1204 g CO.

2 Stunden nach Zusatz der ersten Portion Kohlenoxyd treten die ersten Erscheinungen der Vergiftung auf: das Thier wird unruhig, hält sich kaum auf den Füssen und liegt schliesslich ganz auf der Seite; die Respiration ist selten und tief. Jetzt wird ein Theil der Luft aus der Glocke abgesaugt und erst durch Sauerstoff und dann durch atmosphärische Luft ersetzt, worauf die Taube sich bald von der Vergiftung erholt. Sodann wird die zweite Portion Kohlenoxyd zugeführt.

Um 2 h. beginnt das abermalige Absaugen der Luft aus der Glocke, nachdem die Taube seit 1 Stunde schwer vergiftet ist. Darnach stellt sich infolge der Zufuhr frischer Luft bald Erholung ein, die nach einer halben Stunde vollständig ist.

Die Glockenluft wurde erst 2mal erneuert und dann Wasser eingelassen. Ende des Versuches um 6½ h.

Erhalten wurden 0,1840 g CO_2, entsprechend 0,1170 g CO.

Es waren angewandt	0,1204 g CO
Wiedergefunden sind	0,1170 = =
Der Verlust beträgt demnach	0,0034 g CO

oder 2,8 Proc. der angewandten Menge.

Wie gering und besonders wie constant der Verlust an zugeführtem Kohlenoxyd in den einzelnen Versuchen ist, zeigt die folgende Zusammenstellung:

I.	II.	III.	IV.	V.	Mittel.
3,1 Proc.	2,2 Proc.	4,1 Proc.	2,2 Proc.	2,8 Proc.	**2,8** Proc.

Aus diesen Resultaten darf geschlossen werden, dass weder das Kaninchen, noch die Taube in ihrem Organismus Kohlenoxyd zerstören, wenn sie während 6—7 Stunden in einer jenes Gas enthaltenden Atmosphäre athmen und dabei, selbst 2mal hintereinander, schwerer vergiftet werden.

Der kleine Verlust von 2—4 Proc. Kohlenoxyd ist auf Rechnung der gewöhnlichen Fehlerquellen zu setzen. Dass dabei keine Zufälligkeit obwaltet, war nach den geringen Schwankungen jener Werthe schon von vorneherein wahrscheinlich, liess sich aber durch den folgenden Versuch noch besonders erweisen. Derselbe wurde genau wie die früheren ausgeführt, jedoch mit dem Unterschiede, dass sich in der Glocke kein Thier befand. Die Menge des angewandten Kohlenoxydes betrug, feucht gemessen, 104,2 ccm bei 14° und 0,756 m

Digitized by Google

Barometerdruck oder 0,1204 g. Erhalten wurden 0,1840 g CO_2, entsprechend 0,1170 g CO. Der Verlust beträgt daher 0,0034 g CO, oder 2,8 Proc. der angewandten Menge, was genau dem Mittel der Verluste in den Thierversuchen entspricht.

Eine Oxydation von Kohlenoxyd im Blute lebender Thiere unter den von mir eingehaltenen Bedingungen kann daher nicht angenommen werden.

Unter den von verschiedenen Seiten über die Ausscheidung des Kohlenoxydes angestellten Untersuchungen sind zunächst die von Gréhant[1]) zu nennen. Indess bestimmte derselbe bei Vergiftungen am Hunde, bei welchem das Einathmen mittelst einer maulkorbartigen Vorrichtung erfolgte, nur den Procentgehalt des Blutes an Kohlenoxyd bei einer partiellen Vergiftung, die Menge dieses Gases in einem bestimmten Volum der Expirationsluft und die Dauer der Ausscheidung. Ob Kohlenoxyd im Organismus zerstört wird, lässt sich aus diesen Versuchen nicht folgern.

Pokrowski[2]) und Kreis[3]) konnten nach der subcutanen Injection des Kohlenoxydes dieses Gas in der Exspirationsluft nicht nachweisen, während nach Kreis bei der Injection in das Blut $^1/_5$ — $^1/_4$ davon unverändert ausgeathmet wird. Ebenso beobachtete Zaleski[4]) nach der Injection von Kohlenoxyd in die Bauchhöhle von Katzen das Auftreten desselben in der Athemluft. Kreis und Pokrowsky fanden ferner, dass mit Kohlenoxyd vergiftete Frösche und Kaninchen mehr Kohlensäure ausscheiden als nicht vergiftete. Die Resultate all dieser Versuche lassen sich indess nicht zur Beantwortung der Frage über die Oxydirbarkeit des Kohlenoxydes im Organismus verwerthen. Dass z. B. die Kaninchen von Pokrowski und die Frösche von Kreis nach der Vergiftung mit Kohlenoxyd mehr Kohlensäure ausscheiden als im normalen Zustande, das beweist noch nicht eine Umwandlung des ersteren in die letztere. Wenn ferner von dem in grösseren Mengen (100 ccm) an Kaninchen subcutan injicirten Kohlenoxyd keine Spur in der Exspirationsluft auftrat, so fragt es sich zunächst, warum die Thiere niemals Zeichen der Vergiftung erkennen liessen.

Eine besondere Beachtung verdienen die Versuche von Kreis,

---

1) Gaz. médic. 1879. Gaz. hebdom. de Médic. avril 1866.

2) Ueber die Vergiftung mit Kohlenoxydgas. Virchow's Archiv für pathol. Anatomie. 30. Bd.

3) Ueber das Schicksal des Kohlenoxydes bei der Entgiftung nach Kohlenoxydeinwirkung. Archiv für die gesammte Physiologie. 26. Bd. S. 425. 1881.

4) Dieses Archiv. XX. Bd. S. 34.

Digitized by Google

welcher Mäuse in einen Glascylinder von 5—7 Liter Gehalt brachte, der Sauerstoff und eine kleine Quantität (10 ccm) Kohlenoxyd enthielt. Die Thiere, welche mit Nahrung versehen waren, starben nach 2—4 Tagen. Im Cylinder fand sich zu dieser Zeit nicht mehr als 2—3 ccm Kohlenoxyd. Die Blutmenge der Mäuse ist viel zu gering, um dieses Verschwinden von 6—8 ccm Kohlenoxyd zu erklären; Kreis nimmt daher, gestützt auf diese und die übrigen von ihm ausgeführten Versuche, eine Verbrennung von Kohlenoxyd im Organismus an. Allein, auffallend ist es, dass Kreis die gleichen Resultate, fast mit denselben Zahlen, auch an Bienen, Mehlwürmern und Käfern erhielt. Mir erscheinen deshalb diese Versuche nicht beweisend. Jedenfalls müssten sie wiederholt und Controlversuche unter den gleichen Bedingungen, aber mit todten Thieren angestellt werden. Sicherlich hat Kreis das Verschwinden einer gewissen Menge von Kohlenoxyd constatirt, aber nicht bewiesen, dass eine Oxydation desselben zu Kohlensäure stattgefunden hat.

Eine Oxydation von Kohlenoxyd im sauerstoffhaltigen Blute ausserhalb des Organismus glaubt Max Gruber[1]) nachgewiesen zu haben. Schon Pokrowski[2]) hatte gefunden, dass aus Gemengen von Sauerstoff- und Kohlenoxydblut das Kohlenoxyd beim Stehen nach einigen Tagen verschwindet. Gruber schüttelte 4 oder 5 Blutproben mit verdünntem Kohlenoxydgas — „verdünnt deshalb, weil die Oxydationsbedingungen um so günstiger sind, je mehr Oxyhämoglobin relativ zum Kohlenoxydhämoglobin im Blute vorhanden ist“ —, brachte sodann die 4. oder 5. Probe sogleich in Fodor's Apparat und wies darin Kohlenoxyd nach. Die übrigen Proben blieben wohlverkorkt stehen. Schon nach 4—6stündigem Stehen war dann das Gas nicht mehr in ihnen zu entdecken. „Bei Körpertemperatur verläuft die Oxydation noch viel rascher.“ Zum Nachweis des Kohlenoxydes im Blute bediente sich Gruber der sehr empfindlichen Reaction auf Palladiumchlorür nach dem Verfahren von Fodor.[3])

Gruber's Annahme einer so leichten und glatten Oxydation des Kohlenoxydes im Blute ausserhalb des Organismus steht so wenig in Einklang mit meinen an lebenden Thieren gewonnenen Resultaten, dass ich es für nothwendig erachtete, seine Versuche zu wiederholen. Ich verfuhr dabei in folgender Weise.

---

1) Ueber den Nachweis und die Giftigkeit des Kohlenoxydes u. s. w. Archiv für Hygiene. I. Bd. S. 145.

2) Virchow's Archiv für pathol. Anatomie. 36. Bd. S. 482.

3) Deutsche Vierteljahrschrift für öffentliche Gesundheitspflege. 12. Bd.

Digitized by Google

Eine kleine Quantität Blut wurde fast bis zur Sättigung mit Kohlenoxyd geschüttelt und 1—2 ccm davon mit 30—40 ccm normalem Blut gemischt. Diese Mischung gab unmittelbar nach ihrer Herstellung mit Palladiumchlorür eine vollkommen deutliche Reaction. Die Lösung von Palladiumchlorür war nach der Vorschrift von Fodor bereitet und enthielt auf 1 Theil des Chlorürs 500 Theile Wasser.

Das Blut wurde nach der Vorschrift von Fodor und Gruber mit Wasser verdünnt, in einen Glaskolben gebracht, zum Sieden erhitzt und gleichzeitig ein Luftstrom durchgesaugt, der vor seinem Eintritt in das Blut einen mit Palladiumchlorür gefüllten Geisslerschen Kaliapparat passirte und nach dem Austritt aus dem Ballon erst durch eine Lösung von Bleiacetat, dann durch verdünnte Schwefelsäure und schliesslich wieder durch die ebenfalls in einem Geisslerschen Kaliapparat enthaltene Palladiumchlorürlösung geleitet wurde. Der Luftstrom brachte vor dem Eintritt in das Blut in dem ersten mit Palladiumlösung gefüllten Kaliapparat während der ganzen Dauer des Versuches nicht die geringste Reduction hervor. Erst viel später trat in der ersten Kugel desselben eine röthliche Färbung auf, welche von der Gegenwart von Spuren von Ammoniak abhängen mochte. Mittelst dieses Verfahrens erhielt ich bei der Behandlung des erwähnten, frisch bereiteten Gemisches von normalem und kohlenoxydhaltigem Blut nach $^1/_4$ — $^1/_2$ stündigem Durchleiten eine sehr deutliche Dunkelfärbung der Palladiumlösung. Wenn dagegen das Blutgemisch vorher 4—6—24 Stunden in einer verschlossenen Flasche gestanden hatte, so kam die Reaction weder so rasch noch so deutlich zu Stande wie vorher.

Indessen konnte ich nach mehrstündigem Durchleiten von Luft durch das zum Sieden erhitzte und geschüttelte Blut immerhin eine geringe Reduction des Palladiumchlorürs constatiren. Mir schien es daher, als ob das Kohlenoxyd aus dem Blute nicht verschwunden, sondern nur schwieriger nach diesem Verfahren aus demselben auszutreiben war. Es gelang in der That, diese Vermuthung zu bestätigen. Man braucht dem gestandenen Blute nur eine concentrirte Lösung von Kalilauge zuzusetzen und dasselbe dann im Wasserbade zu erhitzen, um die Reaction wieder hervorzurufen. Ich habe in zahlreichen und verschiedenartigen Versuchen bei dieser Behandlung mit Kalilauge keinen Unterschied zwischen der Reduction bei Anwendung des frischen und des mehrere Stunden bis einige Tage gestandenen Blutes beobachten können. Normales, d. h. kohlenoxydfreies Blut giebt, in derselben Weise mit Kalilauge behandelt, beim

Digitized by Google

Durchleiten von Luft keine Spur von Reduction der Palladiumlösung. — Dass das blosse Sieden nur sehr schwer das gesammte Kohlenoxyd aus dem Blute frei macht, davon habe ich mich direct überzeugt, indem ich mit Kohlenoxyd gesättigtes und mit Wasser verdünntes Blut ½ Stunde lang im Sieden erhielt. Ein wenig von diesem gekochten Blut wurde darauf mittelst des Verfahrens von Fodor auf Kohlenoxyd untersucht. Während 10 Minuten brachte der Luftstrom, der durch dieses wiederum zum Sieden erhitzte Blut geleitet wurde, keine Spur von Reduction in der Palladiumlösung hervor. Es genügte aber, dem Blute einige Stücken Kali zuzusetzen, um die Reduction auf das Deutlichste zum Vorschein zu bringen. Der Zusatz von Kali zum Blute macht daher die Methode von Fodor zum Nachweis von Kohlenoxyd weit empfindlicher und bietet auch den Vortheil, dass man verdünntes Blut anwenden kann, ohne durch das Auftreten eines Coagulums gestört zu werden, welches letztere selbst bei der Anwendung von verdünntem Blut Schwierigkeiten bereitet.

Ich habe an Stelle der Kalilauge zur Zersetzung des Blutes concentrirte Schwefelsäure anzuwenden versucht. Allein dieses Verfahren ist nicht brauchbar, weil bei der Einwirkung eines Ueberschusses von concentrirter Schwefelsäure auf das Blut sich eine kleine Menge Kohlenoxyd oder einer anderen, Palladiumchlortür reducirenden Substanz entwickelt.

Diese Versuche beweisen, dass auch im sauerstoffhaltigen Blut ausserhalb des Organismus das Kohlenoxyd nicht oxydirt wird.

2. Das Verhalten der Oxalsäure im Organismus.

Während die Beobachtungen und die Literatur über das Auftreten der Oxalsäure im Harn[1]) unter normalen Verhältnissen und in Krankheiten recht zahl- und umfangreiche sind, liegen über das Verhalten der von aussen dem Organismus zugeführten Säure nur vereinzelte Untersuchungen vor. Man weiss im Allgemeinen, dass selbst nach der Aufnahme sehr kleiner Mengen mit den Nahrungsmitteln u. dgl. Krystalle des Calciumoxalates im Harn auftreten. Quantitative Bestimmungen scheint indess nur Piotrowski unter Buchheim's[2]) Leitung ausgeführt zu haben. Er nahm in Gaben von 5—8 g Oxalsäure und fand in der 24stündigen Harnmenge nur 8 bis

1) Vgl. Schmiedeberg, Oxydationen u. Synthesen im Thierkörper. Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 288. 1881.

2) Vgl. Buchheim, Archiv für physiologische Heilkunde. 1857. S. 122.

Digitized by Google

15 Proc. wieder. Indess darf aus diesen Resultaten nicht ohne Weiteres auf eine Verbrennung der Oxalsäure im Organismus geschlossen werden, weil einerseits die Ausscheidung in 24 Stunden nicht beendet zu sein brauchte und andererseits ein Theil der Oxalsäure als Calciumsalz in den Fäces zurückbleiben konnte, welche nicht untersucht wurden. So ist die Frage über das Schicksal der im Organismus zugeführten Oxalsäure bisher unentschieden geblieben.

Ich untersuchte zunächst, ob beim Durchleiten von oxalsäurehaltigem Blut durch frische thierische Organe eine Oxydation dieser Säure stattfindet oder nicht. Wenn dieselbe im Organismus mit einiger Leichtigkeit zerstört wird, so musste nach den an anderen Subztanzen gemachten Erfahrungen[1]) auch unter diesen Verhältnissen eine erhebliche Abnahme der angewandten Menge sich mit Sicherheit nachweisen lassen.

Die Durchleitungsversuche wurden in der üblichen Weise an Schweinsnieren mit Schweinsblut ausgeführt. Dem letzteren wurde eine bekannte Menge neutrales Natriumoxalat zugesetzt und nach mehrstündiger Durchleitung im Blut und in den Nieren die Oxalsäure quantitativ bestimmt. Letzteres geschah in folgender Weise.

Vom Blute wurden 50 ccm in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade erhitzt und während dessen 20 — 30 g reines Chlornatrium eingetragen. Sodann wird die Masse bei einer Temperatur von 80° mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert und einige Minuten lang bei dieser Temperatur erhalten. Unter diesen Umständen tritt eine vollständige Gerinnung der Eiweissstoffe und des Hämoglobins ein. Nachdem dies geschehen ist, wird die Flüssigkeit mit Hülfe eines Druckfilters abfiltrirt und gut abgesaugt, der Filterrückstand von Neuem in einer Porzellanschale mit Wasser, Kochsalz und etwas Salzsäure erwärmt und abermals filtrirt. Diese Operation wird 3 — 4 mal wiederholt, die vereinigten, meist nur gelblich gefärbten Filtrate, deren Menge etwa 400 ccm betrug, werden, falls sie trübe sind, durch ein gewöhnliches Filter filtrirt, mit Ammoniak neutralisirt, dann mit einer Lösung von Chlorcalcium versetzt, mit Essigsäure schwach angesäuert und 12 Stunden lang an einem warmen Orte sich selbst überlassen. Man sammelt dann den Niederschlag auf einem aschenfreien Filterchen, wäscht erst mit essigsäurehaltigem, dann mit reinem Wasser gut aus, trocknet Niederschlag sammt Filter sorgfältig in einem Trockenschrank und äschert beide in einem Platintiegel ein. Die Asche wird in einem geringen Ueberschuss von

1) Vgl. Schmiedeberg a. a. O.

Digitized by Google

Salzsäure gelöst und die Lösung mit Natriumacetat versetzt, wobei eine kleine Quantität Eisenphosphat ausfällt, das man durch ein aschenfreies Filterchen abfitrirt. Im Filtrat wird dann der Kalk in der gewöhnlichen Weise mittelst Oxalsäure bestimmt und daraus die Menge des letzteren berechnet.

Wenn man normales Blut ohne Zusatz von Oxalsäure in dieser Weise behandelt, so erhält man nach der Gerinnung der Eiweissstoffe ein Filtrat, in welchem nach dem Neutralisiren mit Ammoniak durch Chlorcalcium und Essigsäure nur ein sehr geringer Niederschlag hervorgebracht wird, der aus Eisenphosphat besteht und kaum Spuren von Kalk enthält.

Um die Genauigkeit dieses Verfahrens zu prüfen, versetzte ich 50 ccm Blut mit einer Lösung von Natriumoxalat, in welcher die Oxalsäure durch Fällen von Chlorcalcium in essigsaurer Lösung vorher bestimmt war.

Es wurden für 10 ccm der wässrigen Oxalatlösung und aus dem mit der gleichen Menge der letzteren versetzten Blute in je 3 Bestimmungen erhalten:

Die wässrige Lösung enthielt:

I.	II.	III.		I.	II.	III.	
0,085	0,086	0,084	CaO, entsprechend	0,1366	0,1382	0,1350	Oxalsäure

Im Blut gefunden:

I.	II.	III.		I.	II.	III.	
0,079	0,076	0,081	CaO, entsprechend	0,1269	0,1221	0,1301	Oxalsäure

Die Differenz zwischen der im Blute gefundenen Oxalsäuremenge und dem Mittel (0,1366), welches die Bestimmnng in der wässrigen Lösung ergab, beträgt demnach:

	I.	II.	III.	Mittel
	0,0097	0,0145	0,0065	0,0102 g
oder	7,1 Proc.	10,6 Proc.	4,7 Proc.	7,4 Proc.

der zugesetzten Menge.

In ähnlicher Weise wie im Blute wurde die Oxalsäure in den Nieren bestimmt. Dieselben wurden durch Zerhacken und Zerreiben in eine breiartige Masse verwandelt, diese mit Wasser versetzt und dann weiter wie das Blut behandelt. Der Unterschied zwischen Nieren und Blut besteht nur darin, dass man es bei den ersteren entsprechend der grösseren Menge Organsubstanz mit weit mehr Eisenphosphat zu thun hat, als beim Blut. Von letzterem gaben 50 ccm nur 2—3 mg, eine Niere von 250 g Gewicht dagegen 26 mg Eisenphosphat. Wie das Blut enthalten auch die Nieren im normalen Zustande keine nachweisbare Menge Oxalsäure. Nach Zusatz

Digitized by Google

LIBRARY THE UNIVERSITY

von 10 ccm jener oben erwähnten Natriumoxalatlösung zu einem Nierenbrei wurden in 2 Bestimmungen 0,078 g und 0,079 g CaO erhalten, also statt der verlangten 0,1366 g Oxalsäure 0,1253 und 0,1269 g. Der Verlust beträgt in diesem Fall im Mittel von beiden Bestimmungen 7,6 Proc. der zugesetzten Menge und ist demnach fast genau so gross, wie beim Blut.

Bei den Durchleitungen wurden Blut und Nieren auf einer Temperatur von 38—40° erhalten und vor Verdunstung und Eintrocknen sorgfältig geschützt. Nach jedesmaligem Durchfliessen durch die Niere wurde das Blut durch Schütteln mit Luft wieder möglichst sauerstoffhaltig gemacht. Der Druck schwankte zwischen 150 und 300 mm Hg.

Versuch 1.

Es werden 300 ccm Schweinsblut mit 60 ccm jener früher benutzten Natriumoxalatlösung versetzt und 3 Stunden lang durch eine Schweinsniere von 252 g Gewicht geleitet. Der Versuch begann 2 Stunden nach dem Tode des Thieres; das Blut floss im Ganzen 10 mal durch die Niere. Das durch die Nierenkapsel durchgetretene Exsudat wurde immer wieder mit dem Blute vereinigt. Die Bestimmung der Oxalsäure im Blut und Niere konnte erst am folgenden Tage ausgeführt werden.

Gefunden wurden in 60 ccm Blut 0,043 g CaO, entsprechend 0,0691 g Oxalsäure ($C_2H_2O_4$), in der Niere 0,2005 CaO, entsprechend 0,3222 g Oxalsäure.

Die Gesammtblutmenge von 360 ccm enthält demnach 0,4146 g Oxalsäure
Aus der Niere wurde erhalten . . . . . 0,3222 " "

Es wurden daher im Ganzen wiedergefunden 0,7368 g Oxalsäure.

Dem Blute waren zugesetzt $0{,}1366 \times 6 = 0{,}8196$ g; der absolute Verlust beträgt demnach 0,0828 g oder 10,1 Proc. der zugesetzten Menge, eine Zahl, die innerhalb der oben angegebenen Fehlergrenzen der Bestimmung liegt, indem der Maximalverlust dort 10,6 Proc. beträgt.

Eine Oxydation von Oxalsäure beim Durchleiten von Blut durch die Niere lässt sich daher in diesem Versuche nicht nachweisen.

Versuch 2.

Wie im vorigen Versuch wurden 300 ccm Schweinsblut mit 60 ccm der mehrerwähnten Natriumoxalatlösung, also mit 0,8196 g Oxalsäure versetzt und bei einer Temperatur von 40° und einem allmählich bis 180 mm Hg ansteigenden Druck 4 Stunden lang durch eine Schweinsniere von 204 g durchgeleitet. Das Blut floss 12 mal durch die letztere, die bei Beendigung des Versuches 271 g wog, also 67 g Blut aufgenommen hatte.

Von dem Blut gaben 60 ccm 0,0628 CaO, entsprechend 0,1009 Oxalsäure; in der Niere wurden gefunden 0,1640 CaO, entsprechend 0,2635 g Oxalsäure.

Digitized by Google

Das Gesammtblut v. 360—67 = 293 g enthält demnach 0,4927 g Oxalsäure
Die bluthaltige Niere gab . . . . . 0,2635 = =

Es wurden daher im Ganzen wiedergefunden 0,7562 g Oxalsäure.

Der absolute Verlust beträgt hiernach 0,0634 g oder 7,7 Proc. der zugesetzten Menge, was dem mittleren Fehler der Bestimmung entspricht.

In diesem Versuche lässt sich daher noch weniger als im vorigen eine Oxydation der Oxalsäure bei der Durchleitung durch die Niere nachweisen.

Es kam nun weiter darauf an, festzustellen, wie sich der lebende Organismus der Oxalsäure gegenüber verhält, da von demselben manche Substanzen oxydirt werden, wie z. B. das Benzol, die bei den Durchleitungsversuchen unverändert bleiben.

Als Versuchsthier diente ein grosser Hahn, dem ich eine bekannte Menge Oxalsäure beibrachte, und dann bestimmte, wie viel davon in den Harn und die Fäces übergegangen war. Ich wählte diese Thierart, weil sie den Vortheil eines lebhaften Stoffwechsels bot und die Möglichkeit gewährte, den Cloakeninhalt vollständig ohne jeden Verlust zu sammeln.

Der Hahn wurde während des ganzen Versuches in einem eigenartigen, von Knieriem zuerst angewandten Käfig derartig gehalten, dass er sich beständig in sitzender Stellung befand und nur sehr geringe Bewegungen ausführen konnte. Er war nur am ersten Tage ein wenig unruhig, verhielt sich aber dann völlig still und resignirt. Der Hintertheil des Thieres befand sich ausserhalb des Käfigs, so dass der Cloakeninhalt direct in eine Porzellanschale fiel. Als Futter erhielt das Thier täglich 50 g Fleisch.

Bei der Bestimmung der Oxalsäure in den Cloakenentleerungen verfuhr ich im Wesentlichen in der oben angegebenen Weise. Die Harn- und Fäcalmassen wurden mit Wasser verdünnt, mit Chlornatrium und ein wenig Salzsäure erwärmt und filtrirt. Doch war das Filtrat meist ein wenig trübe, daher wurde der Masse vor dem Erhitzen ein wenig Hühnereiweiss zugesetzt und dann wie angegeben verfahren. Vor der Fällung der Oxalsäure mit Chlorcalcium muss man sich davon überzeugen, dass das Filtrat völlig eiweissfrei und klar ist. Ohne diese Vorsichtsmaassregel kann mit dem Calciumoxalat etwas Eiweiss mit niedergerissen werden, das dann hartnäckig etwas Kalk zurückhält, der auch beim Auswaschen des Niederschlages mit essigsäurehaltigem Wasser sich nicht mehr entfernen lässt und die Quelle grosser Fehler werden kann. Es muss noch bemerkt werden, dass die Menge des Eisenphosphates in den Fäcalmassen eine

Digitized by Google

sehr bedeutende ist. Sie beträgt in den binnen 24 Stunden entleerten Massen 40—80 mg.

Ich injicirte dem Hahn 10 ccm einer neutralen Lösung von Natriumoxalat in den Kropf. Die Menge der beigebrachten Oxalsäure ($C_2H_2O_4$) betrug 0,1360 g. Gefunden wurden in den Cloakenentleerungen der beiden folgenden Tage 0,0765 CaO, entsprechend 0,1229 Oxalsäure.

Es fehlen demnach 0,0131 g oder 9,6 Proc. der zugeführten Menge.

Den Tag darauf, d. h. am dritten nach der ersten Einverleibung der Oxalsäure, erhielt der Hahn in derselben Weise am Morgen 0,101 g Natriumoxalat, entsprechend 0,0678 Oxalsäure, am Abend ebensoviel und am folgenden, also dem 4. Tage, wie der am Morgen und Abend je die gleiche Gabe, also an den beiden Tagen zusammen 0,404 g Natriumoxalat, entsprechend 0,2712 Oxalsäure.

Am 5. Tage wurde keine Oxalsäure, sondern nur die gewöhnliche Menge Fleisch verabreicht und in den Entleerungen vom 3.—5. Tage die Oxalsäure zusammen bestimmt. Es wurden erhalten 0,1590 CaO, entsprechend 0,2555 Oxalsäure; nicht wiedergefunden sind daher 0,0157 g oder 5,7 Proc. der zugeführten Menge. In beiden Bestimmungen zusammen fehlen von der letzteren 7,0 Proc., was noch ein wenig unter dem mittleren Fehler liegt. Dabei werden die letzten Spuren von Oxalsäure nur sehr langsam ausgeschieden. Noch 2 Tage nach der letzten Verabreichung des Natriumoxalats konnte ich in dem Cloakeninhalt mikroskopisch einige Krystalle von Calciumoxalat nachweisen.

Also auch diese Fütterungsversuche ergeben das Resultat, dass eine Oxydation der Oxalsäure im Organismus nicht nachzuweisen ist. Man kann höchstens den Zweifel haben, ob nicht dennoch kleine Mengen von Oxalsäure in den ausgeschnittenen Organen und im lebenden Organismus oxydirt werden und sich innerhalb der nicht unerheblichen Schwankungen der Bestimmungsfehler verbergen. Aber auch dieser Zweifel erscheint gegenüber der Thatsache gehoben, dass nach der Einverleibung der minimalsten Mengen von Oxalsäure sich regelmässig Krystalle von Calciumoxalat im Harn finden. Ich fütterte einen Hund ausschliesslich mit Fleisch oder liess ihn einige Tage hungern und überzeugte mich, dass im Harn keine Oxalsäure enthalten war. Sodann injicirte ich subcutan 0,5—1,0 mg Oxalsäure oder Natriumoxalat. Es genügten diese spurenhaften Mengen, um in den nächsten 24 oder 2mal 24 Stunden so viel Oxalsäure in den Harn überzuführen, dass jetzt im letzteren die Krystalle des Calciumoxalats leicht nachzuweisen waren. Letzteres geschah in der Weise, dass der Harn mit ein wenig Chlorcalciumlösung versetzt, mit Ammoniak neutralisirt, der von der Flüssigkeit getrennte Niederschlag mit verdünnter Essigsäure behandelt und mikroskopisch untersucht wurde.

Digitized by Google

Auf Grund der im Vorstehenden mitgetheilten Thatsachen muss man annehmen, dass die Oxalsäure im Organismus die Bedingungen zu ihrer Oxydation zu Kohlensäure nicht findet. Damit steht in Einklang, dass die Oxalsäure, die wir in den Se- und Excreten finden, der ganzen Menge entspricht, die mit den Nahrungsmitteln dem Organismus zugeführt oder im letzteren selbst unter bestimmten Bedingungen gebildet wird, wie ich in einer anderen Arbeit [1]) darzuthun versucht habe.

Weder die Oxalsäure noch das Kohlenoxyd finden demnach im Organismus die zu ihrer Oxydation erforderlichen Bedingungen. Ohne aus diesen wenigen Beobachtungen weitere allgemeine Schlüsse über die Oxydationsvorgänge im Organismus zu ziehen, sprechen die gewonnenen Thatsachen doch dafür, dass bei diesen Vorgängen activer Sauerstoff nicht auftritt, dass vielmehr die Stoffe, die sonst nicht oxydirt werden könnten, unter dem Einfluss der Gewebe Veränderungen eingehen, die derartig sind, dass jede Substanz für sich zur Spaltung und Aufnahme des im Blute enthaltenen, neutralen Sauerstoffmoleküls geeignet wird.

---

1) Sulla formatione dell' acido ossalico nell' organismo. Archivio delle Scienze mediche. Vol. VII. No. 26.

Digitized by Google

XII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

65. Ueber das Stoffwechselproduct des Pyridins.

Von

W. His,

Cand. med.

Seit der Entdeckung von Schultzen und Naunyn[1]), dass Benzol, in den Organismus eingeführt, als Phenol zur Ausscheidung gelangt, und dem von Baumann[2]) geführten Nachweis, dass das Phenol nicht frei, sondern mit Schwefelsäure gepaart im Harn erscheint, sowie nach der Darstellung der gepaarten Glycuronsäuren[3]) haben weitere Untersuchungen ergeben, dass zahlreiche Substanzen der aromatischen Reihe nach ihrem Durchgang durch den Organismus in Form solcher gepaarten Verbindungen im Harn auftreten. Darunter finden sich auch stickstoffhaltige Benzolabkömmlinge, wie das Nitrotoluol[4]), das Anilin[5]), der Indigo[6]). Diejenigen unter ihnen, welche nicht bereits die Hydroxylgruppe enthalten, erleiden bei der Paarung eine Oxydation in der Weise, dass ein oder mehrere Wasserstoffatome austreten und bei der Spaltung der gepaarten Verbindung durch Hydroxyl ersetzt werden.

Nach Analogie mit dem Benzol und Anilin schien man erwarten zu dürfen, dass das Pyridin, das sich vom Benzol nur durch Substitution einer CH-Gruppe des Kerns durch N unterscheidet, in gleicher Weise eine Synthese mit Schwefelsäure oder Glycuron-

1) Reichert und Du Bois' Archiv. 1867. S. 350.
2) Pflüger's Archiv. XIII. Bd. S. 289.
3) Schmiedeberg u. H. Meyer, Zeitschr f. physiol. Chemie. III. Bd. S. 422.
4) Jaffé, Zeitschrift für physiol. Chemie. II. Bd. S. 47.
5) Schmiedeberg, Dieses Archiv. VIII. Bd. S. 12.
6) Baumann, Pflüger's Archiv. XIII. Bd. S. 289 ff.

Digitized by Google

säure eingehen werde; ferner war zu vermuthen, dass dieselbe Behandlung, die aus Phenolschwefelsäure Phenol frei werden lässt, aus dem Pyridinpaarling das noch unbekannte Oxypyridin abspalten würde.

Das Pyridin, als essigsaures Salz in 5 proc. wässriger Lösung, wurde Hunden mittelst Schlundsonde in den Magen injicirt.

Dosen von 1 g täglich ertrugen die Thiere wochenlang, ohne andere Erscheinungen darzubieten, als hier und da Erbrechen und Durchfälle, die indessen durch reichliche Knochenfütterung vermieden werden konnten.

Im Ganzen wurden etwa 35 g verfüttert, wovon 8—9 g in Form der später zu beschreibenden Verbindung aus dem Harn wiedergewonnen werden konnten.

Der Harn bot in Menge, Aussehen und Reaction keinerlei ungewöhnliche Erscheinungen dar; Geruch nach Pyridin war nicht wahrzunehmen.

Das Destillat des Harns enthielt, wie die Untersuchung mittelst der verschiedenen Alkaloidreagentien ergab, ausser Ammoniak keine flüchtigen Basen in nachweislicher Menge.

Zum Nachweis nicht flüchtiger Basen wurde der Harn mit neutralem essigsaurem Blei im Ueberschuss versetzt, nach Absetzen des Niederschlages von diesem abgegossen, durch Zusatz von basisch essigsaurem Blei und Ammoniak von Neuem ausgefällt und filtrirt. Der letztere Niederschlag wurde sorgfältig ausgewaschen und mit so viel Schwefelsäure versetzt, als zur Entfernung des Bleies eben erforderlich war; alsdann filtrirt. Dieses Filtrat war auffallend reich an Indigo: vielleicht infolge des durch das Pyridin hervorgerufenen Darmkatarrhs.[1])

Mittelst der Jaffé'schen Reaction — Zersetzen des Indicans durch Salzsäure und Oxydation durch Chlorkalk — konnte das Indigo in dichten Flocken erhalten werden.

Ein Schwefelsäure- oder Glycuronsäurepaarling des Pyridins wurde in dieser Flüssigkeit vergebens gesucht: nach Kochen mit Mineralsäuren reducirte dieselbe weder Kupferoxyd in alkalischer Lösung, noch konnte durch die verschiedenen Alkaloidreagentien die Anwesenheit eines basischen Spaltungsproductes dargethan werden.

Der mit Bleiessig und Ammoniak ausgefällte Harn wurde durch Schwefelsäure entbleit und nach Abfiltriren vom schwefelsauren Blei mit Kaliumquecksilberjodidlösung versetzt. Es entstand ein dicht-

1) Ortweiler, Mittheilungen aus d. med. Klinik zu Würzburg. II. Bd. S. 174.

Digitized by Google

flockiger Niederschlag; bei längerem Stehen erfolgte weitere Ausscheidung in Form glänzender Krystallblättchen.

Nach 24 Stunden wurde der Niederschlag auf dem Filter gesammelt, sorgfältig ausgewaschen und unter Zusatz von Schwefelsäure durch Silberoxyd zersetzt. Nach Abfiltriren vom Jodsilber findet sich in dem Filtrat die Base neben überschüssiger Schwefelsäure und Silbersulfat. Die letzteren wurden durch Barytwasser niedergeschlagen, filtrirt, der überschüssige Baryt durch Einleiten von Kohlensäure und Erwärmen entfernt und die wässrige Lösung der Base mit Salzsäure genau neutralisirt. Nach Eindampfen, mehrmaligem Ausziehen mit Alkohol und Wiedereindampfen hinterblieb ein syrupförmiges, durch Verunreinigungen bräunlich gefärbtes Salz der Base.

Aus der alkoholischen Lösung dieses salzsauren Salzes wurde durch Platinchlorid das Doppelsalz der Base als brauner, dichter Niederschlag gefällt, der in heissem Wasser, unter Hinterlassung der amorphen Verunreinigungen, leicht löslich war und nach dem Einengen der Lösung gut auskrystallisirte.

Nach mehrmaligem Umkrystallisiren erhielt man die Platinverbindung in Form grosser, orangerother, rautenförmiger Tafeln, die an der Luft nicht verwitterten.

Diese Krystalle wurden der Analyse unterworfen.

1. Wasserbestimmung.

0,3308 g lufttrockener Substanz verloren über Schwefelsäure 0,0010 g Wasser; beim Erhitzen auf 115° blieb das Gewicht constant. Die Verbindung krystallisirt wasserfrei.

2. Platinbestimmung.

0,3298 g trockener Substanz, im Tiegel geglüht, hinterliessen als Rückstand 0,1073 Platin = 32,53 Proc.

3. Elementaranalysen.

Die Verbrennungen wurden mit einem Gemenge von Kupferoxyd und chromsaurem Blei im offenen Rohr vorgenommen, unter Durchleitung eines Stromes von Luft und Sauerstoff und Vorlegung einer metallischen Kupfer- und einer Silberspirale. Das Platin wurde nach der Verbrennung als Rückstand im Schiffchen bestimmt.

I. 0,4004 g bei 100° im Vacuum getrockneter Substanz ergaben:

0,3575 g CO_2 entsprechend 0,0975 C = 24,35 Proc.
0,1033 g H_2O = 0,0115 H = 2,86 =
0,1303 g Pt 32,54 =

II. 0,4221 g Substanz ergaben:

0,3771 g CO_2 entsprechend 0,1028 C = 24,36 Proc.
0,1084 g H_2O = 0,0120 H = 2,85 =
0,1360 g Pt (Verlust durch Uebersteigen aus dem Schiffchen) = 32,24 Proc.

Digitized by Google

4. Chlorbestimmung.

0,4535 g Substanz, durch Magnesium zersetzt und das Chlor als Chlorsilber gefällt, ergaben:

0,6479 g AgCl entsprechend 0,1602 Cl = 35,33 Proc.

Diese Zahlen führen zur Formel:

$$C_{12}H_{16}N_2Cl_2 + PtCl_4.$$

	2.	3. I	3. II	4.	berechnet
C		24,35	24,36		24,17
H		2,86	2,85		2,68
Cl				35,33	35,74
Pt	32,53	32,54	(32,24)		32,67

Aus dem Platindoppelsalz wurde durch Zersetzung mit Chlorkalium, Eindampfen und Ausziehen mit Alkohol die Base frei gemacht, mit Goldchlorid versetzt und der entstandene Niederschlag des Goldsalzes aus heissem Alkohol umkrystallisirt. Die citrongelben Nadeln, welche in heissem Alkohol und Wasser leicht, in kaltem sehr schwer löslich sind, haben die Zusammensetzung:

$$C_6H_8NCl_4Au.$$

0,2746 g Substanz, bei 100° im Vacuum ohne Gewichtsverlust getrocknet, ergaben:

0,1678 g CO_2	entsprechend	0,0457 C =	16,66 Proc.
0,0464 g H_2O	=	0,0052 H =	1,87 =
0,1247 g Au	als Rückstand		45,41 =

	gefunden	berechnet
C	16,66	16,66
H	1,87	1,85
Au	45,41	45,37

Die Zusammensetzung des salzsauren Salzes ist demnach:

$$C_6H_8N \cdot Cl.$$

Dasselbe wurde aus dem Platindoppelsalz durch Zersetzen mit Chlorkalium, Eindampfen und Ausziehen mit Alkohol in reinem Zustande gewonnen. Nach dem Eindampfen der alkoholischen Lösung hinterbleibt das Salz als farbloser, geruchloser, in Wasser und Alkohol leicht löslicher Syrup, der auch nach längerem Stehen über Schwefelsäure nicht krystallinisch wird.

Die Base selbst wurde aus dem salzsauren Salze durch Zersetzen mit Silberoxyd befreit: die wässrige Lösung, vom Chlorsilber abfiltrirt, concentrirt sich bei vorsichtigem Einengen zu einer farblosen,

Digitized by Google

geruchlosen, nicht flüchtigen Flüssigkeit von stark alkalischer Reaction; weiteres Eindampfen jedoch zersetzt dieselbe, anfangs unter Bräunung, später unter vollständiger Schwärzung, Abscheidung brauner Flocken und Entwicklung eines intensiven humusartigen Geruches.

Weit leichter noch tritt die Zersetzung ein in Gegenwart von Alkalien unter denselben Erscheinungen, wie sie soeben von der freien Base beschrieben wurden. Wenn schon die Nichtflüchtigkeit dieser Base dieselbe als Ammoniumbase erscheinen lässt, so entspricht die leichte Zersetzbarkeit durch Wärme, durch Alkalien und das Auftreten jener eigenthümlich riechenden, flüchtigen Substanzen bei der Zersetzung vollständig der Beschreibung, die Hofmann von den Pyridyl-Ammoniumbasen gegeben hat.[1])

Wir haben daher, mit Berücksichtigung der gefundenen Formel, diese Base als Methyl-Pyridylammoniumhydroxyd anzusprechen: $OH.CH_3 - NC_5H_5$, und das salzsaure Salz als Methyl-Pyridylammoniumchlorid: $Cl.CH_3 - NC_5H_5 = C_6H_8NCl$.

Dieser Befund steht in auffallendem Widerspruch zu Allem, was bisher über die Ausscheidung aromatischer Substanzen im Harn bekannt geworden ist. Begreiflicherweise wurde daher nach einer Quelle ausserhalb des Organismus gesucht.

Eine Präexistenz der Ammoniumbase im verfütterten Pyridin musste ausgeschlossen werden: dasselbe destillirte bei 115—116°, ohne Bräunung und ohne den mindesten Rückstand zu hinterlassen.

Bei der grossen Leichtigkeit dagegen, mit welcher tertiäre Amine, wie das Pyridin, durch Jodalkyle in Ammoniumbasen übergeführt werden, schien die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass bei der Darstellung der Base mittelst Kaliumquecksilberjodid eine Bildung von Jodmethyl stattgefunden und die Entstehung der Ammoniumbase bewirkt hatte.

Es wurde daher ein zweiter Weg der Darstellung eingeschlagen, bei dem die Anwendung von Jod vermieden werden konnte.

Der Harn wurde mit neutralem, dann mit basisch essigsaurem Blei und statt Ammoniak mit Natron vollständig ausgefällt, das Filtrat durch H_2SO_4 entbleit, filtrirt, mit Schwefelsäure in reichlicher Menge angesäuert und dann Phosphorwolframsäure so lange zugesetzt, als der Niederschlag noch flockig ausfiel. Dieser Niederschlag, welcher neben anderen basischen Stoffen des Harns auch Ammoniak enthielt, wurde nach Auswaschen mit angesäuertem Wasser durch Zusammenrühren mit Aetzbaryt zersetzt, filtrirt, aus dem Filtrat

1) Bericht der Deutschen chemischen Gesellschaft. XIV. Bd. S. 1498.

Digitized by Google

durch Einleiten von Kohlensäure und Erwärmen der überschüssige Baryt entfernt, die alkalische Flüssigkeit durch Salzsäure genau neutralisirt und dann bei gelinder Wärme eingedampft.

Nach dem Eindampfen hinterblieb ein Gemenge von Krystallen und einer syrupartigen Flüssigkeit. Alkohol nahm die Flüssigkeit auf, liess aber die Krystalle ungelöst zurück. Dieselben wurden aus Wasser mehrmals umkrystallisirt und ergaben sich als Kreatin, was durch Ueberführen in Kreatinin und Fällung durch Chlorzink constatirt wurde.

Dieses Kreatin, dessen Menge nicht unbeträchtlich war, mochte zum Theil im Harn ursprünglich vorhanden gewesen sein, die Hauptmenge ging jedenfalls aus dem Kreatinin des Harns durch die Behandlung mit Aetzbaryt hervor.[1])

Der alkoholische Auszug enthielt neben basischen Stoffen noch Harnstoff und andere nicht basische Körper, welche aus dem voluminösen Niederschlag mit Phosphorwolframsäure nicht genügend hatten ausgewaschen werden können. Zur Entfernung derselben wurde die alkoholische Lösung eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, durch H_2SO_4 angesäuert und zum zweiten Male mit Phosphorwolframsäure ausgefällt. Der Niederschlag wurde sorgfältig ausgewaschen und dann in derselben Weise weiter behandelt, wie oben angegeben.

Nunmehr hinterblieben nach Verdunsten des alkoholischen Auszuges die Basen rein, in Form eines leicht gelblichen, geruchlosen, nicht krystallinischen Syrups, der sich in Wasser und Alkohol mit Leichtigkeit löste.

Platinchlorid erzeugte in der alkoholischen Lösung einen braungelben Niederschlag, der sich in heissem Wasser fast vollständig löste; diese Lösung schied beim Erkalten Krystalle ab, daneben aber auch braungefärbte amorphe Massen, welche die Reingewinnung der Krystalle bedeutend erschwerten.

Nach vielfachem Umkrystallisiren gelang es, die Krystalle rein zu erhalten; sie wurden der Analyse unterworfen und erweisen sich als identisch mit der durch Fällung mit Jodkalium-Jodquecksilber erhaltenen Verbindung.

Analyse:

0,3043 g trockene Substanz gaben:

0,2669 g CO_2	entsprechend	0,0728 C =	23,92 Proc.
0,0748 g H_2O	=	0,0083 H =	2,73 =
0,1009 g Pt		=	32,82 =

1) Hoppe-Seyler, Lehrbuch der physiol. Chemie. 1881. S. 821.

Digitized by Google

	gefunden	berechnet
C	23,92	24,17
H	2,73	2,68
Pt	32,82	32,67

Die Art der Darstellung ist demnach auf das Resultat ohne Einfluss. Jene amorphen Massen, die sich neben der Pyridinbase im Platinniederschlage fanden, waren an Menge zu gering, um eine Reinigung und Analyse zu gestatten: sie waren platinfrei, lösten sich in Kali und konnten aus der Lösung durch Säuren wieder ausgefällt werden. Da dieselben auch aus dem normalem Hundeharn in anscheinend gleicher Menge gewonnen werden können, so ist es kaum wahrscheinlich, dass sie zum Pyridin in irgend welcher Beziehung stehen.

In dem alkoholischen Filtrat vom Platinniederschlage fand sich neben einer geringen Menge von Pyridyl-Ammoniumplatinchlorid das amorphe Platinsalz einer oder mehrerer Basen, welche durch entsprechende Behandlung auch aus dem normalen Harne gewonnen werden können. Zusatz von Alkohol, und insbesondere von Aether, ruft in dem Filtrat eine Trübung hervor, und nach längerem Stehen findet man die Wände des Gefässes bedeckt von zahlreichen Tröpfchen einer orangerothen, durchsichtigen, zähen und fadenziehenden Masse. Behandlung mit wenig kaltem Wasser lässt einen Theil derselben ungelöst zurück; derselbe krystallisirt aus heissem Wasser und besteht neben etwas Platinsalmiak aus dem Platinsalz der Pyridinbase.

Der leicht lösliche Theil enthält die Basen des normalen Harns, die aus der wässrigen Lösung durch Alkohol in Form feiner Tröpfchen wieder ausgefällt werden. Eine Reindarstellung, resp. Trennung derselben musste auch hier der geringen Menge halber unterlassen werden.

Die Resultate dieser Untersuchung, welche die Entstehung einer Ammoniumbase im Organismus ergeben hat, entsprechen daher nicht den Voraussetzungen, die uns zu Beginn derselben geleitet haben.

Eine Synthese hat zwar stattgefunden, aber nicht, wie erwartet, unter Oxydation und Wasserabspaltung mit einer Säure, sondern mit Methyl, ohne weitere Substitution oder Spaltung.

Dieses Verhalten des Pyridins scheint selbst in seiner eigenen Gruppe isolirt dazustehen: wenigstens sind die von mir angestellten vorläufigen Versuche, durch Fütterung von Piperidin (Hydropyridin $= NC_5H_{11}$) und Picolin (Methylpyridin $= NC_6H_7$) analoge Basen aus dem Harn zu erhalten, ohne Erfolg geblieben.

Digitized by Google

In dem durch Bleizucker und Bleiessig ausgefällten Harn brachte Kaliumquecksilberjodid keinen Niederschlag hervor; auch durch Phosphorwolframsäure fielen lediglich Bestandtheile des normalen Harns aus.

Für das Verständniss der im Körper verlaufenden chemischen Vorgänge kann die nackte Thatsache, dass an das Pyridin, unter Umwandlung in eine Ammoniumbase, ein Methyl angelagert wird, so lange von keinem Vortheil sein, bis nicht nachgewiesen ist, woher dasselbe stammt und in welcher Weise die Anlagerung geschieht.

Die weitere Untersuchung hat daher zuerst die Frage zu beantworten, ob das Methyl als solches herantritt, etwa unter Vermittlung eines Trägers, der dem Jod im Jodmethyl analog wirkt, oder ob dasselbe nur als Rest zu betrachten ist, der von einem complicirteren Paarling nach secundären Oxydationen und Abspaltungen zurückgeblieben ist.

Digitized by Google

XIII.

Aus der medicinischen Klinik zu Königsberg in Preussen.

Ueber Hirndruck.

II.

Von

H. Falkenheim und B. Naunyn,

Königsberg in Preussen.

1. Einleitung.

Das Wort Hirndruck findet in zweifachem Sinne Anwendung. Einmal dient es nach altem Sprachgebrauch dazu, den krankhaften Zustand, in welchen das Gehirn (richtiger das Centralnervensystem) durch einen auf ihm lastenden abnorm hohen Druck versetzt wird, und seine Symptome zu bezeichnen; andererseits sprechen manche Autoren auch dann von Hirndruck, wenn sie den Druck selbst, der auf dem Centralnervensystem lastet, nicht seine Folgen für das lebende Gehirn meinen. Um die aus einer solchen Doppelsinnigkeit des Wortes „Hirndruck" sich ergebenden Unklarheiten zu vermeiden, wird im Folgenden das Wort Hirndruck nur zur Bezeichnung jenes krankhaften Zustandes des Centralnervensystems gebraucht werden.

Der Druck, welcher im Subarachnoidealraum und den Ventrikeln herrscht und unter dem also das Centralnervensystem steht, wird „Subarachnoidealdruck" genannt.

Im Gegensatz zu der erfreulichen Einsicht in die Pathogenese des Hirndruckes, welche durch die Arbeiten der letzten 20 Jahre gewonnen worden ist, sind unsere Kenntnisse von der Secretion und Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit, sowie von den Beziehungen zwischen Blutdruck und Subarachnoidealdruck noch sehr geringe. Deshalb herrscht auch noch grosse Unsicherheit in unseren Anschauungen darüber, wie krankhafte Steigerungen des Subarachnoidealdruckes zu Stande kommen und es fehlt hiermit der Lehre vom Hirndruck eine ihrer wesentlichsten Grundlagen.

Digitized by Google

Althann und Bergmann[1]) haben sich auf diesem Gebiete, letzterer in einer Reihe von Arbeiten, sehr verdient gemacht. Ihre Auseinandersetzungen haben die leitenden Gesichtspunkte klar gelegt.

Die hier mitzutheilenden Untersuchungen, welche wir seit Winter 1881 gemeinschaftlich durchgeführt haben, beschäftigen sich mit Bestimmungen des normalen Subarachnoidealdruckes, mit dem Zustandekommen von Steigerungen desselben durch Steigerungen des arteriellen und des venösen Blutdruckes und mit der Secretion und Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit.

Wir theilen in den folgenden Abschnitten (2—5) zuerst unsere Experimente und ihre Resultate mit, im 6. Abschnitt werden wir von ihrer Bedeutung für die Lehre vom Hirndruck zu sprechen haben. Dort wird auch der Ort sein, die werthvollen Arbeiten unserer Vorgänger eingehend zu berücksichtigen, so weit dies nicht vorher geschehen ist.

Wir sind uns wohl bewusst, dass die von uns gewählte Versuchsanordnung Fehlerquellen, auf welche wir hinweisen werden, enthält, und dass deshalb einigen unserer Ergebnisse eine gewisse Unbestimmtheit anhaftet.

Wir hoffen in einer späteren Arbeit nochmals auf unser Thema zurückkommen zu können.

2. Versuchsanordnung.

Sowohl für die Messungen des Subarachnoidealdruckes, als auch für die Versuche über die Secretion und Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit wurde der Cerebrospinalraum nicht am Schädel, sondern am hinteren Ende eröffnet, d. h. wir verfuhren wie Naunyn und Schreiber in ihren Versuchen.[2])

---

1) Dieses Archiv. XIV. Bd.

2) Schultèn (Langenbeck's Archiv. 32. Bd.) scheint die Zweckmässigkeit der Versuchsanordnung in den Versuchen von Naunyn und Schreiber nicht anzuerkennen. Diese wählten aber, wie in ihrer [illegible] gesagt wird, die Hirndrucksteigerung von der Cauda [illegible] es ihnen sehr häufig darauf ankam, Hirndruck von [illegible] den. Dieses ist von Trepanlöchern am Schädel aus [illegible] sich mit seiner Oberfläche in die Trepanlücke eindr[illegible] rückströmen gepressten Flüssigkeit verhind[illegible], wenn ei[illegible] gesetzte Erhöhung des Subar[illegible] ufgehoben Bei [illegible]naunyn und S[illegible] usanordnu[illegible] F[illegible]

Digitized by Google

Es kann der Subarachnoidealdruck in Trepanlöchern nicht gemessen werden, weil hier nach Eröffnung der Dura das Hirn gewöhnlich sofort sich mehr oder minder fest mit einem Theile seiner Convexität in das Trepanloch eindrängt.

Hat man bei einem Hunde durch Entfernung der Bögen der untersten Lendenwirbel die Dura blossgelegt, so kann man gewöhnlich die Stelle, an welcher die Medulla in die Cauda equina übergeht, durch die Dura erkennen. An dieser Stelle fasst man die Dura mit der Arachnoidea mittelst einer gut fassenden Pincette und durchschneidet am besten mit scharfer Scheere Dura und Arachnoidea in einem Schnitt, so dass sogleich der Subarachnoidealraum eröffnet wird. Führt man dann schnell und glücklich die Cantile (den Katheter) ein, so ist der Verlust von Cerebrospinalflüssigkeit oft ein sehr geringer. Vor dem Eröffnen des Subarachnoidealraumes muss sehr sorgfältig jede Blutung gestillt werden, sonst ereignet es sich leicht, dass im Moment der Einführung die Cantile (der Katheter) sich an der Spitze mit Blut füllt, welches dann gerinnt und das Lumen verstopft. Als Cantile durften wir in unseren Versuchen Glascantilen meist nicht benutzen, denn die Glascantilen müssen eingebunden werden, hierbei wird die Medulla zerquetscht, es entstehen Blutungen. Dies ist ohne Gefahr, wenn man (wie Naunyn und Schreiber in ihren Versuchen) Flüssigkeit unter hohem Drucke eintreibt. In derartigen Versuchen aber, wie die unserigen, in welchen es sich um Messungen geringerer Druckschwankungen im Subarachnoidealraum und Aehnliches handelte, wirkt es durch Verstopfen der angewandten Cantile absolut störend.

Wir wandten deshalb statt der Glascantilen um die Hälfte ihrer Länge gekürzte Nélaton'sche Katheter von angemessener Stärke an, welche am vorderen Ende mit zahlreichen, möglichst grossen Löchern versehen wurden.

Ungefähr 1 — 1½ cm hinter dem vorderen Ende war der Katheter mit einer Olive aus mässig hartem Wachscolophoniumlack versehen; die Olive wurde in die Oeffnung des Dural- und Subarachnoidealsackes mit einiger Gewalt eingedrückt, so dass sie dieselbe dicht verschloss und genügend festlag. Ein nicht unerheblicher Versuchsfehler kann dadurch entstehen, dass der eingelegte Katheter nicht so, wie er soll, in den Subarachnoidealraum zu liegen kommt, sondern unter Zerreissung der Arachnoidea in den Subduralraum eindringt. Dies kann leicht eintreten, wenn der Katheter zu dick ist oder wenn er zu weit vorgeschoben wird; auch ereignet sich gelegentlich das Gleiche, wenn die Oeffnung im Subarachnoidealraum

Digitized by Google

zu weit nach oben, d. h. nach dem Kopfende gelegt ist, weil der Subarachnoidealraum hier nicht mehr die genügende Mächtigkeit besitzt, um den Katheter bequem aufnehmen zu können. Der Nélaton'sche Katheter ward dann mittelst eines recht dickwandigen Gummischlauches weiter mit den in jedem Versuche nöthigen Apparaten in Verbindung gesetzt. Wo es nöthig und statthaft war, wurde der Katheter noch auf der Olive eingebunden. Es ist dies aber nur dann nöthig, wenn höhere Drucke (500 mm Wasser und darüber) im Subarachnoidealraum erzeugt werden.

Für unsere Versuche war, wie schon bemerkt, freie Communication zwischen Katheter und Subarachnoidealraum absolut erforderlich.

Besteht freie Communication, so ist dies meist an deutlichen respiratorischen Schwankungen in dem angeschlossenen Manometer (wir benutzten fast immer ein Wassermanometer) zu sehen. Wenn diese fehlen, so beruht das meist darauf, dass keine genügende Communication vorhanden ist. Nur selten bleiben sie trotz anscheinend offener Communication undeutlich; dann aber sieht man, wenn man den Kopf des Thieres hebt, schnell die Flüssigkeit im Manometer steigen und beim Senken des Kopfes wieder abfallen. Leider tritt Unterbrechung der Communication in diesen Versuchen sehr leicht ein; oft wird die Communication von selbst wieder frei, zuweilen gelingt es, sie durch Reinigen des Katheters und erneutes Einlegen wieder herzustellen, ein Eingriff, der allerdings nicht immer zulässig ist. Als Nullpunkt des mit dem Subarachnoidealraum in Verbindung gesetzten Röhrensystemes wurde genau die Höhe genommen, in der die Oeffnung im Subarachnoidealraum lag.

Wir wandten zur Messung des Druckes gewöhnlich ein Wassermanometer an, da die oft geringen Druckschwankungen uns sonst vielleicht entgangen wären. Freilich haben wir überall da, wo es sich um irgend bedeutendere Ausschläge handelte, durch die Anwendung des Wassermanometers zu geringe Werthe bei der Bestimmung des Subarachnoidealdruckes und seiner Schwankungen erhalten. Denn bei einem Ausschlage des Manometers um etwa 20—40 mm Wasser floss $^1/_4$—$^1/_2$ ccm in das Manometer aus und hierdurch kommt bereits eine weitgehende Ausgleichung des Subarachnoidealdruckes zu Stande, wie man daraus sieht, dass man bei Anwendung eines Hg-Manometers viel bedeutendere Werthe für die Drucksteigerung erhält.

Wir haben deshalb mehrfach da, wo es auf die absolute Höhe des Druckes und seiner Schwankungen ankam, besondere Versuche unter Anwendung von Hg-Manometern angestellt.

Digitized by Google

Wir benutzten ausschliesslich Hunde und meist grosse über 10 bis 60 Kilo schwere. Die Operation wurde in Aethernarkose ausgeführt. Dann wurden in der Mehrzahl der Versuche die Hunde curaresirt. Die künstliche Respiration geschah mittelst eines vom Gasmotor getriebenen Blasebalges. Der Blutdruck wurde in der Carotis gemessen und mittelst Hg-Manometer auf dem Papier ohne Ende verzeichnet.

3. Der normale Subarachnoidealdruck.

Magendie hat bekanntlich schon gezeigt, dass die Cerebrospinalflüssigkeit sich aus der angestochenen Membrana occipitalis in einem kräftigen Strahl entleert, dass sie also im Subarachnoidealraum unter positivem Drucke steht.[1])

In neuerer Zeit war Leyden[2]) der Erste, welcher den normalen Hirndruck zu messen suchte. Er bestimmte ihn nach einer freilich nicht unanfechtbaren Methode beim Hunde in Morphiumnarkose auf 100—110 mm Wasser = 7—8 mm Hg.

Axel Key und Retzius[3]) fanden ihn beim ätherisirten Hunde gleich 12—16 mm Hg in der Inspiration und gleich 18—20 mm Hg in der Exspiration (d. i. 160—200 mm Wasser und 250—275 mm Wasser).

Koch schätzt ihn (nach Bergmann) auf 60 mm Wasser (= etwa 4 mm Hg) beim curaresirten Hunde. Bergmann[4]) fand ihn beim narkotisirten Hunde ungefähr 80 mm Wasser (= 6 mm Hg) und später[5]) beim (vermuthlich narkotisirten) Hunde gleich 120—160 mm Wasser (= 9—12 mm Hg).

Beim lebenden Menschen haben ihn Quincke[6]) und später Bergmann bestimmt, Beide an Kindern mit Meningocele lumbalis. Quincke fand bei einem 11 wöchentlichen Kinde 4 mm Hg (= 54 mm Wasser) und bei einem 4 monatlichen 12 mm Hg bis (beim Schreien) 20 mm Hg (= 163—270 mm Wasser). Bergmann beim 9 monatlichen Kinde in der Narkose 15 mm Hg, beim Schreien 22 mm Hg (= 204—300 mm Wasser).

---

1) Bochefontaine (Comptes rendus T. 86. p. 1555. année 1878.) fand den mittleren Subarachnoidealdruck gleich Null.

2) Beiträge und Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des Gehirns. Virchow's Archiv. 37. Bd. Sep.-Abdr. S. 14.

3) Studien in der Anatomie des Nervensystems u. s. w. Stockholm 1875. S. 187.

4) Deutsche Chirurgie von Billroth und Lücke. Lieferung 30. Kopfverletzungen. S. 293.

5) Langenbeck's Archiv. 32. Bd. S. 717.

6) Archiv für klinische Medicin. 21. Bd. S. 465.

Digitized by Google

Von den zahlreichen Versuchen, die wir zur Bestimmung des normalen Subarachnoidealdruckes angestellt haben, sind verhältnissmässig wenige gut gelungen. In 2 Versuchen verfuhren wir, um zu vermeiden, dass beim Einführen des Katheters Cerebrospinalflüssigkeit verloren ging, so, dass wir die Dura zunächst mit einem dicken Faden provisorisch sanft umschnürten und dann unterhalb dieser Umschnürung den Katheter in den Subarachnoidealraum einlegten. Durch Entfernung der provisorischen Schlinge wurde dann erst die Communication mit dem Subarachnoidealsack des Rückenmarkes hergestellt. In diesen beiden Fällen fanden wir den Hirndruck bei einem grossen Hunde in Curarenarkose 30 mm Wasser (= 25 mm Hg) bei gutem Carotisdruck und 38 mm Wasser (= beinahe 3 mm Hg) bei einem starken, grossen Hunde in Aethernarkose mit normalem Carotisdruck. In einem Falle gelang es uns, jeden Verlust von Cerebrospinalflüssigkeit bei der Messung des Druckes absolut zu vermeiden. Es wurde in den Subarachnoidealraum eine geeignet gebogene und mit einer Olive versehene scharfe Hohlnadel eingestossen, mit welcher eine bis zu einer Marke mit Wasser gefüllte Glasröhre verbunden war. Diese war zunächst gegen die Canüle abgesperrt und wurde horizontal ungefähr in der Höhe der Canüle gehalten. Nachdem die Communication mit der Hohlnadel geöffnet war, begann die Flüssigkeit in der Röhre vorzudringen. Durch Erheben des offenen Endes derselben wurde dies verhindert, so dass die Flüssigkeit stets an der Marke stehen blieb. Nachdem die Flüssigkeit in der Röhre endlich zur Ruhe gekommen war, gab die Höhe, bis zu welcher die Marke über die Oeffnung in der Dura hatte erhoben werden müssen, den Subarachnoidealdruck an. Wir fanden 140 mm Wasser (= 10,5 mm Hg) bei dem 33 Kilo schweren, vollkommen curaresirten Hunde mit sehr hohem Carotisdruck. Letzterer schwankte über 150 mm Hg.

In anderen Versuchen gelang es auch, ohne weitere Maassregeln bei der Einführung des Katheters in den Subarachnoidealraum jeden nennenswerthen Verlust an Cerebrospinalflüssigkeit zu vermeiden. Hier fanden wir als wenigstens dem wirklichen sich annähernde Minimalwerthe: bei einem curaresirten Hunde von 25 Kilo mit normalem Blutdruck 140 mm Wasser (= 10 mm Hg); bei einem anderen (35 Kilo, curaresirt, Carotisdruck 134 Hg) 60—75 mm Wasser (= 4,5—5,5 mm Hg), bei einem kleinen curaresirten Hunde mit erheblich niedrigerem, doch immer noch normalem Carotisdruck 70—115 mm Wasser (= 5 bis 8,5 mm Hg).

Nach diesen Bestimmungen erscheint der normale Subarachnoidealdruck schon in der Ruhe als eine sehr wechselnde Grösse. Seine

Digitized by Google

Höhe hängt (um dies schon hier zu betonen) nicht in erster Linie vom arteriellen Blutdrucke ab, so sehr derselbe ihn auch vorübergehend beeinflusst (vgl. 5a). Von der Körpergrösse hängt er nicht ab.

Wie wir später zeigen werden (vgl. Abschnitt 4), findet eine stetige Secretion und Resorption von Cerebrospinalflüssigkeit statt und das Verhältniss dieser beiden Factoren bestimmt die Menge des vorhandenen Liquor cerebrospinalis und damit auch im Wesentlichen den Druck, unter dem derselbe steht. Es ist ganz unzweifelhaft, übrigens von Althann[1]), Bergmann, Leyden[2]), Huguenin[3]), Landerer u. A. eingehend auseinandergesetzt, dass ein gewisser Spannungsgrad im Liquor cerebrospinalis, d. i. ein Subarachnoidealdruck von einer gewissen Höhe für die Blutcirculation im Hirn sehr förderlich ist. Diese Normalhöhe des Subarachnoidealdruckes dürfte auf gegen 100—150 mm Wasser (7,5—12 mm Hg) für den kräftigen Hund, für das Kind von 1 Monat bis 1 Jahr 50—200 mm Wasser (4—16 mm Hg), für den kräftigen Erwachsenen noch höher zu schätzen sein. Schwäche und Decrepidität scheint ihn nach dem, was wir an Hunden fanden, zu vermindern.

Seit Magendie[4]) sind die respiratorischen Schwankungen der Cerebrospinalflüssigkeit bekannt. Magendie beobachtete dieselben bereits an einem Glasröhrchen, welches er mit dem Subarachnoidealraum über dem 4. Ventrikel in Verbindung setzte. Er sah, dass die Flüssigkeit in dieser Röhre bei der Inspiration fiel, bei der Exspiration stieg.

Durèt[5]) und Salathé[6]) haben sich mit den pulsatorischen und respiratorischen Bewegungen der Cerebrospinalflüssigkeit eingehend beschäftigt und dieselben über der Membrana occipitalis aufgenommen und graphisch dargestellt. Knoll's Untersuchungen vgl. hinten.

Auch wir konnten diese von der Respiration und der Herzaction abhängigen Bewegungen der Cerebrospinalflüssigkeit beobachten. Die respiratorischen Schwankungen des Subarachnoidealdruckes sind, wie schon gesagt, im Manometer bei guter Communication mit dem Subarachnoidealraum fast immer vorhanden. Die Arterienpulse wurden gewöhnlich nur bei höherem, oft erst bei künstlich (über 300 mm

1) Der Kreislauf in der Schädelrückgratshöhle. Dorpat 1871. Inaugural-Diss.

2) Virchow's Archiv. 37. Bd.

3) Ziemssen's Handbuch der spec. Pathologie und Therapie. XI. Bd. Abth. 1.

4) Untersuchungen über die Hirn- und Rückenmarksflüssigkeit; übersetzt von Krupp. 1843. S. 29 ff.

5) Études expérimentales et cliniques sur les traumatismes cérébraux. Paris 1878. 6) Travaux du laboratoire de Marey. 1876.

Digitized by Google

Wasser) erhöhtem Subarachnoidealdruck bemerkbar. Alsdann wurden auch die respiratorischen Schwankungen stärker.

Es gelang uns übrigens, beide mittelst des Fick'schen Federmanometers bei normalem Subarachnoidealdruck (145 Wasser) aufzuschreiben.

Die respiratorischen Erhebungen treffen beim activ athmenden Thiere auf die Exspirations-, beim curaresirten, künstlich ventilirten auf die Inspirationsphase, die pulsatorischen Erhebungen fallen mit der Höhe der Pulswelle zusammen, wie schon Salathé und Knoll bemerkt haben. Je kräftiger Respiration und Herzthätigkeit vor sich gehen, um so grösser werden die Respirations- und Pulsschwankungen des Liquor. Beim Schreien und Heulen der Thiere wachsen erstere gelegentlich bis zu mehreren Centimetern Wasser an und letztere erreichen mitunter die Höhe von 10 mm Wasser und mehr, wenn der Subarachnoidealdruck künstlich soweit gesteigert wurde, dass infolge des Hirndruckes Vaguspulse auftreten.

Wir sahen ferner regelmässig die Wassersäule im Manometer um viele (20—30 und mehr) Centimeter Wasser steigen, wenn der Kopf des Thieres über die Horizontale erhoben wurde. Diese Steigerung des Subarachnoidealdruckes ist zum grossen Theil die Folge der bei dem Erheben des Kopfes statthabenden Verbiegung der Wirbelsäule und einer dadurch bedingten Verengerung des Wirbelkanals.

Es gelingt, Aehnliches durch seitliche Verdrehungen ohne Erhebung des Kopfes über die Horizontale zu Wege zu bringen. Andererseits fällt die Steigerung des Subarachnoidealdruckes durch Erhebung des Kopfes über die Horizontale bedeutend geringer aus, wenn man sich bemüht, jede Verbiegung und Zerrung der Wirbelsäule dabei möglichst zu vermeiden.

Man sieht sogar bei todten Hunden, wenn man sie mittelst Blasebalges ventilirt, infolge der Bewegungen des Leichnams respiratorische Druckschwankungen im Liquor auftreten, bei ihnen fällt die Steigerung auf die In-, die Senkung auf die Exspiration.

Allen diesen Schwankungen des Hirndruckes ist eine physiologische Bedeutung nicht abzusprechen. Wir werden uns mit ihrer Würdigung nicht beschäftigen; wir können uns in dieser Hinsicht vielmehr auf Althann, Bergmann, Duret, Landerer u. A. beziehen.

4. Ueber Secretion und Resorption des Liquor cerebrospinalis.

Die Cerebrospinalflüssigkeit ist keineswegs ein einfaches seröses Transsudat, d. h. abfiltrirtes Blutserum, sondern ein specifisches Se-

Digitized by Google

cret, dies sprach Carl Schmidt[1]) in Dorpat, welcher ihre eigenthümliche Zusammensetzung kennen lehrte, bereits im Jahre 1850 aus. Der Liquor cerebrospinalis ist vom Blutserum weit verschieden durch seinen geringen Eiweissgehalt (er enthält nur Spuren von Eiweiss) und durch seinen grossen Reichthum an Kalisalzen. Es ist kaum zweifelhaft, dass dauernd eine Secretion von Cerebrospinalflüssigkeit stattfindet. Magendie zeigte (l. c.), dass beim Hunde eine Regeneration derselben statthat, wenn man sie entleert. Er legte das Ligamentum occipitale frei und entleerte durch Einstich in dasselbe die Cerebrospinalflüssigkeit; am folgenden Tage fand er den Subarachnoidealsack wieder mit Cerebrospinalflüssigkeit prall gefüllt und nach wiederholter Entleerung stellte sich die Füllung in gleicher Weise immer wieder her. Die Menge der secernirten Cerebrospinalflüssigkeit wurde in Fällen von Schädelfracturen und anderen Fällen, in welchen ein abnormer Abfluss dsr Flüssigkeit nach aussen bestand, gelegentlich recht bedeutend gefunden. So theilt Tillaux[2]) einen Fall mit, in welchem fortdauernd täglich gegen 1/4 Liter Cerebrospinalflüssigkeit durch die Nase entleert wurde. In Fällen von Basisfractur mit serösem Ausfluss aus dem Ohr wurden noch viel grössere Mengen erhalten (Bergmann l. c. S. 235).

Mag auch in diesen Fällen die Secretion abnorm gesteigert gewesen sein, so ist es doch schon hiernach äusserst wahrscheinlich, dass auch normal eine fortdauernde Secretion von Cerebrospinalflüssigkeit statthat; dieser muss dann auch ein fortdauernder Abfluss derselben entsprechen, so dass durch die Subarachnoidealräume fortdauernd ein Strom von Cerebrospinalflüssigkeit geht.

Die Abflusswege kennen wir durch Schwalbe und Key und Retzius: es kommen als solche in erster Linie die sogenannten Arachnoidealzotten in den Pacchioni'schen Granulationen in Betracht. Durch sie strömt injicirte Flüssigkeit aus den Subarachnoidealräumen in die venösen Blutlacunen der Dura und von da in die Sinus. Ausserdem findet der Liquor Abfluss in die Lymphgefässe der Nasenschleimhaut und des Halses.

Der Ort der Secretion des Liquor cerebrospinalis ist noch nicht festgestellt. Doch scheint es uns berechtigt, mit Merkel u. A. anzunehmen, dass die Plexus chorioidei der Secretion desselben dienen. Es sind die über die Secretion des Humor aqueus feststehenden Thatsachen, auf welchen diese Annahme beruht. Nach Grünhagen

1) Charakteristik der epidemischen Cholera. Leipzig und Mitau 1850. S. 148.
2) Citirt nach Merkel, Topographische Anatomie. Braunschweig 1885.

Digitized by Google

und v. Hippel's[1]) und Leber's[2]) Arbeiten ist kaum ein Zweifel daran, dass diese Flüssigkeit von den Plexus ciliares auf der hinteren Fläche der Iris abgesondert wird. Die Aehnlichkeit, welche in mehr wie einer Richtung der Humor aqueus mit dem Liquor cerebrospinalis zeigt, die Aehnlichkeit im Bau der Zotten der Plexus chorioidei mit denen der Plexus ciliares, dies Alles spricht dafür, dass der Liquor cerebrospinalis durch die Chorioidealplexus abgesondert wird.

So geht dann der Strom der Cerebrospinalflüssigkeit aus den Seitenventrikeln einerseits durch die Foramina Monroi, den 3. Ventrikel, den Aquaeductus Sylvii und das Foramen Magendii (Apertura inferior ventricul. IV) und die Aperturae laterales ventricul. IV, andererseits durch den von Merkel und Miercjewski entdeckten Spalt im Unterhirn jedes Seitenventrikels in die Cisternen (Subarachnoidealräume) an der Gehirnbasis. Von hier geht der Hauptstrom jedenfalls durch die Subarachnoidealräume aufwärts zur Convexität, an welcher die Arachnoidealzotten in den Pacchioni'schen Granulationen am mächtigsten entwickelt sind. Durch die Subarachnoidealräume des Rückenmarkes fliesst kein solch continuirlicher Strom von erheblicher Stärke, in ihnen wird die Cerebrospinalflüssigkeit nur in unregelmässigem Hin- und Herfluthen aus der Schädelhöhle in die Rückgratshöhle und umgekehrt bewegt, denn es weicht bei jeder Drucksteigerung in der Schädelhöhle der Liquor cerebrospinalis zunächst in die Rückgratshöhle unter Compression der dort liegenden mächtigen Venenplexus aus, um beim Nachlassen des Druckes in der Schädelhöhle wieder dorthin zurückzufliessen.

Die hier vorgetragenen Anschauungen über den Strom der Cerebrospinalflüssigkeit durch die Subarachnoidealräume werden wesentlich gestützt durch die Ergebnisse, welche Quincke[3]) bei Injectionen von aufgeschwemmtem Zinnober in den Subarachnoidelraum des Rückenmarkes erhielt. Er fand die Zinnoberkörnchen in grösster Masse auf der Hirnconvexität in den Pacchioni'schen Granulationen wieder, er fand sie in wechselnder Menge und inconstant in den Subarachnoidealräumen des Rückenmarkes, in den Ventrikeln gar nicht. Nach diesen seinen Befunden hat Quincke auch bereits eine der hier vorgetragenen ähnliche Anschauung über die Abflusswege für den Liquor cerebrospinalis vertreten.

1) Ueber den Einfluss der Nerven auf die Höhe des intraocularen Druckes. Gräfe's Archiv. XIV. Bd. S. 3. XV. Bd. S. 1. XVI. Bd. S. 1.

2) Stud. üb. d. Flüssigkeitswechsel im Auge. Gräfe's Arch. XIX, 2. S. 87—185.

3) Reichert-Du Bois' Arch. 1872. Zur Physiologie der Cerebrospinalflüssigkeit.

Digitized by Google

Es bedarf wohl keiner Auseinandersetzung darüber, wie wichtig das Studium der Secretion und der Resorption des Liquor cerebrospinalis und der Regeln, nach welchen diese Vorgänge ablaufen, ist. Hiermit wird sich dieser Abschnitt beschäftigen.

4a. Die Secretion der Cerebrospinalflüssigkeit.

Die Versuche über die Secretion der Cerebrospinalflüssigkeit misslingen sehr häufig, denn es muss in diesen Versuchen, falls sie brauchbare Resultate geben sollen, der Ausfluss der Flüssigkeit durch den an der Cauda equina eingelegten Katheter stundenlang ungestört fortdauern. Es liegt aber in der Versuchsanordnung, dass sehr leicht Störungen dieses Ausflusses statthaben, welche nicht immer zu beseitigen sind. So waren in der That weitaus die meisten unserer Secretionsversuche ganz resultatlos.

Sticht man den Subarachnoidealraum des Rückenmarkes an, oder eröffnet man denselben durch einen kleinen Scheerenschnitt, so entleert sich meist, wie seit Magendie bekannt, die Cerebrospinalflüssigkeit in einem mehr oder minder kräftigen Strahle. So war ein Verlust von Flüssigkeit beim Einlegen des Secretionskatheters nicht zu vermeiden. Doch war derselbe, wenn eine schnelle Einführung glückte, unbedeutend; er beschränkte sich oft auf wenige Tropfen und es ist dieser Verlust, wie das Folgende zeigen wird, ohne Bedeutung.

Der Katheter war mit einem Gummischlauch und dieser mit einer in $^1/_{10}$ oder $^1/_{20}$ ccm getheilten Sammelpipette verbunden, der Gummischlauch durch eine Klemme geschlossen. Der Abfluss der Cerebrospinalflüssigkeit fand, falls nicht absichtlich eine andere Versuchsanordnung gewählt war, stets genau unter $\pm$ 0 statt. Nach der Oeffnung der Klemme entleert sich sofort eine grössere Menge, bei grossen Hunden mehrere Cubikcentimeter der Flüssigkeit. Dann geht der Ausfluss zunächst mit ziemlich schnell abnehmender Geschwindigkeit von Statten. Nach längerer Zeit, $^1/_4$—$^3/_4$ Stunden, ist in gut gelungenen Versuchen die Ausflussgeschwindigkeit fast constant geworden; in einzelnen wurde sie überraschend constant (vgl. Tab. I S. 273) und dann bleibt sie oft stundenlang so. Früher oder später macht sich die zunehmende Schwäche der Thiere in dem Versiegen der Secretion bemerklich. Erheben des Kopfes bedingt stets eine Steigerung des Ausflusses, es ist diese indessen vorübergehend. In unseren Secretionsversuchen war der Kopf immer in einer während des ganzen Versuches unverändert erhaltenen Höhe fixirt; meist war der

Digitized by Google

Kopf so erhoben, dass das Foramen magnum 15—20 ccm höher stand wie das hintere Ende der Wirbelsäule.

Unterbricht man den Ausfluss, so wird der Subarachnoidealraum bald wieder stärker angefüllt; wenn man später dann die Secretion wieder unter ± 0 in Gang setzt, so stürzt zunächst wieder eine grössere Menge heraus, bis zu 2—3 ccm, und erst nach 1/4—1/2 Stunde wird der Ausfluss wieder regelmässig. Wird aus irgend einem Grunde der Ausfluss vorübergehend gestört, so gleicht sich eine dadurch bedingte vorübergehende Verlangsamung des Ausflusses durch eine nachfolgende Beschleunigung, wenigstens oft, einigermaassen aus.

Nach dem Tode enthält der Subarachnoidealraum noch sehr reichlich Flüssigkeit. Um von der Menge dieser Residualflüssigkeit eine ungefähre Anschauung zu gewinnen[1]), eröffneten wir nach dem Tode den 4. Ventrikel durch die Membrana occipitalis. Auf die Oeffnung wurde ein Gummischlauch aufgesetzt und Luft eingeblasen, bis, so weit möglich, alle Flüssigkeit aus dem Subarachnoidealraum verdrängt war und aus dem hinten einliegenden Katheter die Luft (nicht mehr mit Flüssigkeit gemischt) herausdrang. So erhielten wir von einem Hunde von 60 Kilo, nachdem derselbe im Verlauf von 2 1/2 Stunden 14 ccm entleert hatte, durch Ausblasen nach dem Tode noch weitere 16 ccm, bei einem Hunde von 23 Kilo, der im Verlauf von 1 3/4 Stunden 24 ccm entleert hatte, nach dem Tode weitere 7 ccm. Von einem Hunde von 20 Kilo, der unter höherem Gegendruck 7 ccm secernirt hatte, nach dem Tode 12 ccm; bei einem Hunde mittlerer Grösse, der lebend 11 ccm secernirt hatte, nach dem Tode 6 ccm.

Die entleerte Flüssigkeit zeigte bis zum Ende die Beschaffenheit der Cerebrospinalflüssigkeit. In als gelungen angesehenen Versuchen war sie höchstens leicht blutig gefärbt.

Nach Allem diesem ist es wohl kein Zweifel, dass es sich hier in den Versuchen wirklich um Secretion der Flüssigkeit, nicht nur um Abfluss vorher vorhandener gehandelt habe. Eine andere Frage ist, ob die von uns gefundenen Secretionsgrössen nicht zu gering sind. Es ist möglich, dass die thatsächliche Secretion in den Seitenventrikeln eine grössere ist. Doch glauben wir, dass bei unserer Versuchsanordnung der Abfluss der Flüssigkeit zu der Oeffnung an der Cauda equina unter geringerem Widerstand erfolgt, als auf dem normalen Wege durch die Subarachnoidealräume des Schädels, namentlich wenn, wie es meist geschah, der Kopf erhöht gehalten wird.

1) Der im Schädel selbst enthaltene Liquor cerebrospinalis entging zum Theil hierbei der Bestimmung.

Digitized by Google

Wir glauben demnach nicht, dass uns ein erheblicher Theil der secernirten Flüssigkeit entgangen ist.

Bei Bestimmung der Secretionsgrösse legen wir nur die Flüssigkeitsmengen zu Grunde, welche wir bei längere Zeit hindurch vollkommen ungestörtem Abfluss und nachdem der Abfluss nahezu oder vollständig constant geworden war, erhielten. Wie gross die Constanz des Ausflusses wird, geht aus folgenden Beispielen hervor.

Es wurde in unmittelbar aufeinander folgenden Zeiträumen erhalten, je 1 ccm Cerebrospinalflüssigkeit in Minuten:

TABELLE I.

Hund von 23 Kilo	19—23 **5**	24—28 **5**	in den folgenden 25 Minuten wurden 4 ccm, d. i. 1 ccm auf 6 Minuten erhalten				d. i. 0,2—0,16 ccm pro Minute
Hund von 20 Kilo	9—48 **40**	49—79 **30**	80—130 **34**	144—155 **42**			d. i. 0,033—0,025 ccm pro Minute
Hund von 19 Kilo	18—29 **11**	29—38 **9**	38—44 **11**				d. i. 0,11—0,09 ccm pro Minute
Hund von 16 Kilo	44—62 **18**	62—86 **24**	86—106 **20**	106—128 **22**	128—158 **30**	158—188 **30**	d. i. 0,05—0,033 ccm pro Minute

Die schwachgedruckten Zahlen geben in Minuten die Zeiten nach dem Beginne des Secretionsversuches, die fettgedruckten die Secretionszeit für jeden Cubikcentimeter in Minuten.

Bei einem Hunde von 60 Kilo erhielten wir in Aethernarkose, nachdem der constante Ausfluss erreicht war, 1 ccm in 13½ Minuten; nachdem der Hund zu Messungen des Hirndruckes unter verschiedenen Einflüssen benutzt war und 2 Stunden lang keine Cerobrospinalflüssigkeit entleert hatte, begann wieder die Secretion unter ± 0. Es flossen schnell (in 9 Minuten) 3½ ccm aus, dann wurde die Secretion wieder constant und die beiden folgenden Cubikcentimeter flossen genau jeder in 14 Minuten aus.

In einem anderen Versuche (Hund von 35 Kilo) erhielten wir noch mehrere Stunden nach Beginn der Secretion 1 ccm in 10 Minuten.

Die Grösse der Secretion des Liquor cerebrospinalis ist bei den Hunden, wie sich aus dem Mitgetheilten ergiebt, gewaltig verschieden; sie schwankt von 1 ccm in 6 Minuten bis zu 1 ccm in 40 Minuten. Der Hund mit der stärksten Secretion würde (bei 23 Kilo Gewicht) 240 ccm, der mit der geringsten (bei einem Gewicht von 20 Kilo) nur 36 ccm in 24 Stunden geliefert haben. Dazwischen stehen Secre-

Digitized by Google

tionsgrössen von ungefähr 144 ccm (Hund von 19 Kilo und Hund von 35 Kilo), 96 ccm (Hund von 60 Kilo) und 48 cm (Hund von 16 Kilo) in 24 Stunden.

Hiernach scheint die Körpergrösse nicht in erster Linie entscheidend zu sein.

Noch weniger ist die Secretion abhängig von der Höhe des Arteriendruckes.

Es führt freilich jede Steigerung des arteriellen Blutdruckes zu einer vorübergehenden Beschleunigung des Ausflusses der Cerebrospinalflüssigkeit, da der Druck in dieser, wie in Abschnitt 5 gezeigt werden wird, mit dem Blutdruck steigt. Doch gleicht sich diese vorübergehende Beschleunigung des Ausflusses durch eine schnell folgende Verlangsamung desselben aus; wenn man irgend grössere Zeiträume (über 15 Minuten) mit einander vergleicht, so findet man bei selbst sehr bedeutenden und anhaltenden Steigerungen des arteriellen Druckes keine Steigerung der Secretion.

Von einem Hunde von 16 Kilo (Curare) wurden bei einem Carotisdruck von 120—125 mm Hg in 1 Stunde 2 ccm Cerebrospinalflüssigkeit erhalten. Durch Verschluss der Aorta thoracica über dem Zwerchfell wurde der Carotisdruck auf 162—174 mm Hg gesteigert und die Secretionsgrösse blieb in der folgenden Stunde so gut wie ungeändert, sie betrug 1,75 ccm in der nächsten Stunde.

In einem anderen Versuche wurden 4 ccm in den letzten 19 Minuten vor dem Verschluss der Aorta thoracica und 3,5 ccm in den ersten 19 Minuten nach Verschluss derselben abgesondert. Von dem arteriellen Druck ist also die Secretion des Liquor cerebrospinalis nicht in irgend erheblichem Maasse abhängig.

Hingegen wurde die Secretion durch Infusion grösserer Mengen von physiologischer Kochsalzlösung erheblich gesteigert.

Der eben erwähnte Hund gab gegen 3,5 ccm in 19 Minuten bei Aortenunterbindung; bei fortdauerndem Aortenverschluss und gleichzeitiger Infusion von 1 Liter 0,7 proc. warmer Kochsalzlösung in die Vena pediaea in den folgenden 18 Minuten 5 ccm und bei Infusion von noch 1 Liter in den folgenden 20 Minuten 5 ccm.

Ein anderer Hund (Aethernarkose) gab in 76 Minuten 2 ccm; unmittelbar danach gab er in 80 Minuten, während welcher 1 Liter warmer Kochsalzlösung in die Vena pediaca infundirt wurde, 3,75 ccm.[1]) Das sind Steigerungen von 50 Proc. und mehr.

---

1) Dieser Hund wurde nicht getödtet; nachdem er im Verlauf von 4½ Stunden im Ganzen 9 ccm Cerebrospinalflüssigkeit abgegeben hatte, wurde die Wunde

Digitized by Google

Wir haben auch Versuche über den Einfluss des Strychnins auf die Secretion des Liquor cerebrospinalis gemacht. Wir erhielten eine bedeutende Steigerung des Ausflusses bei einem Hunde, der in Aethernarkose 20 Minuten in Strychninkrämpfen lag. Wir glauben indessen dass es sich hier nicht allein um eine gesteigerte Secretion, sondern um Steigerung des Ausflusses infolge des in den Strychninkrämpfen sehr bedeutend gesteigerten Subarachnoidealdruckes gehandelt habe.

In zu anderen Zwecken angestellten Versuchen versuchten wir — durch vorübergehenden Abschluss des Blutstromes (Verschluss sämmtlicher 4 Hirnarterien) — Lähmung (sogenannte Erschlaffungsdilatation) der Hirngefässe hervorzubringen. Wir haben in diesen Versuchen die Secretion des Liquor cerebrospinalis nicht genau gemessen, doch glauben wir nach dem Augenschein davon überzeugt sein zu dürfen, dass eine Steigerung der Secretion nicht eintrat. Wir verfolgten diesen Gegenstand nicht weiter, weil es uns nicht sicher erschien, dass durch das angegebene Verfahren überhaupt eine Erschlaffungsdilatation der Hirngefässe erreicht wurde.

4b. Die Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit.

Ueber die Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit liegt ausser den anatomischen Untersuchungen von Axel Key und Retzius, Schwalbe, Merkel u. s. w. wenig vor. Duret sah in einem seiner Versuche 583 ccm Wasser in den Subarachnoidealsack des Hundes im Verlauf von ungefähr 2 Stunden einlaufen. Naunyn und Schreiber theilen in ihrer Arbeit über den Hirndruck mit, dass sie bei einem Hunde von 9½ Kilo im Verlaufe von 1¾ Stunden 400 ccm physiologischer Kochsalzlösung in den Subarachnoidealraum von der Cauda equina aus eintreiben konnten; sie wandten dabei allerdings einen hohen Druck von gegen 100 mm Hg an. Hiernach kann die Resorption in dem Subarachnoidealraum eine bedeutende Höhe erreichen.

Die gleich nachfolgenden Untersuchungen bestätigen dies und zeigen, dass die Resorptionsgrösse auch bei geringeren Drücken eine nicht unbedeutende ist.

Wenn es auch fast überflüssig ist, so sei hier zunächst ein Versuch angeführt, welcher beweist, dass die Resorption (nicht nur von Injectionsmassen wie bei Key und Retzius, sondern auch von

---

vernäht. Der Hund war nach dem Versuche und am anderen Tage angegriffen, zeigte aber niemals Lähmungserscheinungen. Nach einigen Tagen war er ganz munter. Er lebte noch 1 Jahr lang in vollkommenstem Wohlsein im Laboratorium.

Digitized by Google

Cerebrospinalflüssigkeit in der Hauptsache im Schädelraum, i. e. durch die dort bekannten Abflussbahnen statthat.

Wir konnten in einem Versuch, nachdem wir die Dura in der Höhe des 2. oder 3. Halswirbels fest umschnürt hatten, bei Eintreiben der Kochsalzlösung unter einem Druck von 510 Wasser nur eine sehr geringe Resorption erzielen. Es floss in je 10 Minuten 0,6 ccm ein, während nach Lösung der Schlinge um die Dura, d. h. nach Freigebung des Abflusses der Cerebrospinalflüssigkeit nach dem Hirn hin, in je 10 Minuten 6 ccm verschwanden.

Die Versuchsanordnung in unseren Resorptionsversuchen war die vorne angegebene. Der Einfluss der Kochsalzlösung (0,8 Proc.) fand aus einer graduirten Burette unter absolut constantem Drucke statt. Es wird der constante Druck (nach dem Princip der Mariotteschen Flasche) dadurch erzielt, dass die Burette oben durch einen Gummipfropfen fest verschlossen wird. Dieser Kork ist von einer offenen Glasröhre durchbohrt, durch die Einstellung der unteren Oeffnung dieser Röhre in der Burette wird der Druck, unter welchem die Injection statthat, regulirt. Der Druck ist gleich der Differenz zwischen der Höhe der Ausflussöffnung am System (hier der Höhe, in welcher der Katheter im Rückenmark liegt) und der Höhe, in welcher die untere Oeffnung der Röhre in der Burette eingestellt ist.

Die Resorptionsversuche sind sehr viel dankbarer als die Secretionsversuche, sie gehen meist glatt und ohne jede Störung.

Wenn man unter einem Drucke von etwa 350 mm Wasser die Kochsalzlösung in den Subarachnoidealraum des Rückenmarkes eintreibt, so sieht man zunächst im Verlauf der 1. Minute schnell 2 bis 3 ccm einfliessen; dann wird die Schnelligkeit geringer und bald, 1—2 Minuten später, wird das Einfliessen der Flüssigkeit ein vollkommen gleichmässiges; so hält es dann stundenlang an.

Die Menge der Kochsalzlösung, welche nach dem Zustandekommen gleichmässiger Resorption einfliesst, die Resorptionsgrösse, ist in erster Linie abhängig vom Drucke, unter welchem die Kochsalzlösung einströmt. Dies zeigt jeder Versuch mit Deutlichkeit. Wir führen nur ein Beispiel an:

Hund von 16 Kilo resorbirt bei verschiedenen Resorptionsdrücken in aufeinander folgenden Zeiten die in Tabelle II auf S. 277 angegebenen Quanta.

Man sieht aus diesem Versuche und unsere zahlreichen anderen Versuche stimmen mit diesem darin vollkommen überein, dass die Resorptionsgrösse ganz unverhältnissmässig mit dem Drucke steigt. Bis zu 200 mm Wasser Resorptionsdruck ist die Resorption sehr gering.

Digitized by Google

Tabelle II.

Resorptionsdruck in mm Wasser	Zahl der eingeflossenen ccm	in Minuten	d. i. pro Minute ccm
350	20	120	0,17
200	0,5	25	0,02
600	12,5	26	6,5
350	6	30	0,2
800	9	10	0,9
In einem älteren Versuche von Schreiber und Naunyn wurden resorbirt von einem Hunde von 9 Kilo			
1360 (100 Hg)	400	104	3,8

Dies ist leicht verständlich, denn für die Resorption der Flüssigkeit, welche in den Subarachnoidealraum eingetrieben wird, ist nicht der absolute Druck, unter welchem sie steht, entscheidend, sondern die Differenz zwischen der Höhe des Injectionsdruckes und der des normalen Subarachnoidealdruckes.

Uebrigens ist keineswegs immer ein Druck von 200 mm Wasser so wirkungslos wie hier; bei einem Hunde (20 Kilo und 200 mm Wasser Resorptionsdruck) erhielten wir eine Resorption von 0,21 ccm pro Minute, bei einem anderen (25 Kilo und 240 mm Wasserdruck) 0,28 ccm pro Minute. Es steht dies wohl im Zusammenhange mit den individuellen Verschiedenheiten des normalen Subarachnoidealdruckes.

Auch folgende Ueberlegung ist geeignet, verständlich zu machen, warum die Resorptionsgrössen in unseren Versuchen mit zunehmendem Druck so unverhältnissmässig wachsen: Für die Grösse der Resorption ist hauptsächlich der Druck entscheidend, welcher an der Convexität der Grosshirnhemisphären herrscht, weil hier der Widerstand der Filtra zu überwinden ist. Der Druck, welcher an der Cauda equina gesetzt wird, kommt jedenfalls nur unvollständig auf der Convexität zur Wirkung; ein Theil desselben wird auf dem Wege dorthin zur Ueberwindung zahlreicher Widerstände verbraucht. Diese Einbusse fällt natürlich mehr ins Gewicht, wenn der an der Cauda equina gesetzte Resorptionsdruck nur gering ist. Vielleicht hängt es hiermit zusammen, dass wir die Resorptionsgrösse bei demselben geringeren Druck von z. B. 200 und 250 mm Wasser häufig (andauernd) etwas grösser fanden, wenn wir vorher einen höheren Druck (über 300) hatten wirken lassen (siehe oben Tabelle II).

Bei höheren Resorptionsdrücken ist die Resorption eine sehr bedeutende, bei 600 mm Wasser (= 44 mm Hg) 0,5 ccm, bei 800 mm Wasser (= 59 mm Hg) beinahe 1 ccm pro Minute.

Digitized by Google

Die Resorptionsgrösse ist ausser von dem Resorptionsdruck abhängig von der Körpergrösse, d. h. der Grösse des resorbirenden Apparates. Dies scheint aus folgender Zusammenstellung sich deutlich zu ergeben.[1])

Tabelle III.

Grösse des Hundes	Resorptionsdruck in mm Wasser	Resorbirt wurden ccm	in Minuten	also in jeder Minute resorbirt
25 Kilo	240	7	25	0,28 ccm
23 "	200	6	26	0.21 "
16 "	350	7½	50	0,15 "
12 "	375	6	28	0,20 "
11 "	350	4½	31	0,15 "

Doch ist die Grösse des Thieres auch nicht annähernd für die Resorptionsgrösse in dem Maasse entscheidend, wie der Resorptionsdruck, sofern sich dieser erheblich über den Subarachnoidealdruck erhebt.

Sehr wichtig erscheint es uns, dass die Resorptionsgrösse von der Höhe des arteriellen Druckes ganz und gar unabhängig ist. Wir haben, um diesen wichtigen Punkt sicher zu entscheiden, sehr zahlreiche Versuche angestellt. Wir hielten uns hierzu um so mehr für verpflichtet, als namhafte Autoren die entgegengesetzte Meinung vertreten haben.

Wir brachten die Steigerung des arteriellen Blutdruckes durch Compression der Aorta thoracica über dem Zwerchfell und auch durch Strychnininjectionen (d. h. in Curarenarkose, also unter Vermeidung von Krämpfen) zu Wege. Wir fanden nie einen dauernden Einfluss der dadurch bedingten enormen Erhöhung des arteriellen Blutdruckes auf die Resorption.

Allerdings sieht man oft bei plötzlich statthabenden bedeutenden Blutdrucksteigerungen vorübergehend das Einfliessen der Flüssigkeit an der Cauda equina langsamer werden. Gleichzeitig tritt dann eine Steigerung des Subarachnoidealdruckes ein (vgl. Abschnitt 5a S. 281). Es beruht dies, wie später gezeigt werden wird, darauf, dass die arterielle Drucksteigerung eine Erweiterung der Hirnarterien bewirkt; durch diese Erweiterung der Hirnarterien wird der für den Liquor cerebrospinalis im Subarachnoidealraum disponible Raum beschränkt und infolge hiervon lässt das Einströmen der Kochsalzlösung für kurze Zeit nach, so lange nämlich, bis durch die fortdauernde Resorption die Raumbeschränkung ausgeglichen ist.

1) Geringe Differenzen des Körpergewichtes können dem verschiedenen Ernährungszustande der Thiere zur Last fallen.

Digitized by Google

Ebenso sieht man, wenn der arterielle Blutdruck und der Subarachnoidealdruck sinken, den Einfluss der Kochsalzlösung vorübergehend schneller von Statten gehen. Es ist dies umgekehrt die Folge der beim Sinken des arteriellen Blutdruckes statthabenden Verengerung der Hirnarterien. Durch diese entsteht eine Vergrösserung des Subarachnoidealraumes, und der so disponibel gewordene Raum wird zunächst durch vermehrten Zufluss ausgefüllt. Diese vorübergehenden Beschleunigungen oder Verzögerungen des Einfliessens der Kochsalzlösungen haben überhaupt mit Aenderungen der Resorption nichts zu thun; sie lassen bald nach und dann geht die Resorption mit der gleichen Geschwindigkeit wie vor der stattgehabten Aenderung des arteriellen Druckes von Statten und wenn der arterielle Blutdruck auch um 50 Proc. oder selbst 100 Proc. gegen vorher ab- oder zugenommen hat.

Wir fügen hier zwei unserer Versuche bei (Tab. IV und V). Im ersten derselben wurde der Arteriendruck anfangs durch Compression der Aorta allein, schliesslich durch Aortencompression und Strychnin gesteigert. Im zweiten kam nur Aortencompression zur Anwendung.

Tabelle IV.

Hund von 11 Kilo. Resorptionsdruck 350 mm Wasser.
Es wurden resorbirt in aufeinander folgenden Zeiten.

Zeit der Beobachtung in Minuten	Zahl der eingeflossenen ccm	pro Minute ccm	Blutdruck in der Carotis mm Hg	Bemerkungen
			104	
41	6½	0,16	108	
			138	Verschluss der Aorta
26	4	0,15	140	thoracica
			54	
23	3½	0,15	100	Aorta frei
			170	Strychnininjection
14	2	0,14	190	(subcutan) und Verschluss der Aorta thoracica

Natürlich kommt es überwiegend auf die Hirngefässe an, wenn es sich darum handelt, ob der arterielle Blutdruck die Resorption des Liquor cerebrospinalis beeinflusst. Wie bekannt, kann man beide Arteriae vertebralis und eine Carotis beim Hunde unterbinden, ohne dass dies den arteriellen Blutzufluss zum Hirn wesentlich stört. Der Verschluss der zweiten Carotis bedingt dann allemal eine bedeutende Herabsetzung des Blutdruckes in den Hirnarterien; geschieht dies,

Digitized by Google

Tabelle V.

Hund von 12 Kilo. Resorptionsdruck 450 mm Wasser.
Es wurden resorbirt in aufeinander folgenden Zeiten.

Zeit der Beobachtung in Minuten	Zahl der eingeflossenen ccm	pro Minute ccm	Blutdruck in der Carotis mm Hg	Bemerkungen
			106	
15	4	0,27	98	
			132	
11	4	0,36	128	Aorta thoracica verschlossen
			132	
			44	
10	4	0,4	104	Aorta frei
			144	
7	3	0,43	144	Aorta verschlossen

während der Resorptionsversuch im Gange ist, so sieht man allerdings die Flüssigkeit vorübergehend schneller in den Subarachnoidealsack hineinströmen. Umgekehrt verlangsamt sich vorübergehend das Einströmen, wenn die Carotis freigegeben wird; doch zeigt sich hier nur gerade dasselbe, wie bei den durch Aortencompression bedingten Aenderungen des Blutdruckes, d. h. es macht sich in diesen vorübergehenden Beschleunigungen und Verlangsamungen des Einströmens nur die Verengerung oder Erweiterung der Hirngefässe geltend. Ist die Veränderung, welche hierdurch der Cubikinhalt des Subarachnoidealraumes erfährt, ausgeglichen, so geht die Resorption bei Verschluss aller Hirnarterien nicht schneller vor sich wie dann, wenn der Blutstrom in ihnen unbehindert ist.

Folgendes Beispiel zeigt dies.

Hund von 25 Kilo. Beide Vertebrales und rechte Carotis dauernd unterbunden. Es werden resorbirt bei Compression der anderen Carotis (arterielle Hirnanämie) in 6 Minuten 1,6 ccm = 0,27 pro Minute. Nachdem die Carotis frei gegeben ist und die Resorption wieder gleichmässig geworden ist, fliessen ein 4,0 in 13 Minuten = 0,3 pro Minute.

Die Resorption in den Subarachnoidealraum eingetriebener Kochsalzlösung findet auch nach dem Tode statt. Es war dies nach den Resultaten der Injectionsversuche von Key und Retzius zu erwarten.

Wir fanden öfters, dass die Resorption nach dem Tode noch lebhafter als bei Lebzeiten von Statten ging. Es scheint dies darauf zu beruhen, dass die Resorptionsgrösse überhaupt oft allmählich wächst, wenn der Versuch längere Zeit dauert, namentlich wenn längere Zeit (stundenlang) höherer Druck (350 mm Wasser und mehr) angewendet wird (vgl. Tabelle V).

Digitized by Google

5. Ueber den Einfluss des Druckes in den Blutgefässen auf den Subarachnoidealdruck.

Dass Drucksteigerung in den Hirnarterien zu Steigerung des Subarachnoidealdruckes führt, geht schon aus den von früheren Autoren und von uns im Abschnitt 3 besprochenen pulsatorischen Schwankungen desselben hervor. Die respiratorischen Schwankungen beruhen in gleicher Weise auf dem Einfluss der Blutdrucksteigerung in den Venen. Dies sieht man am besten aus der Verstärkung, welche dieselben bei heftigen Exspirationsstössen, z. B. beim Heulen der Thiere erleiden. Der von Bergmann citirte Fall von Hilton Fagge zeigt sehr schön den Einfluss der Venenstauung auf den Subarachnoidealdruck. Bei einem Kranken mit Fractura baseos cranii floss zu einem Ohre Liquor cerebrospinalis aus; dieser Auffluss wurde enorm gesteigert, wenn Hilton Fagge[1]) den Kranken den Valsalva'schen Versuch anstellen liess.

Fast alle Autoren, welche über die Circulation im Schädel arbeiteten, haben denn auch die Bedeutung, welche der Subarachnoidealdruck gerade durch seine Beziehungen zum Blutdruck für dieselbe im physiologischen und pathologischen Zustande gewinnt, hervorgehoben, am entschiedensten Althann und nach ihm Bergmann, Huguenin, Grashey und Schultén.

In allerneuester Zeit hat Knoll diesen Gegenstand in einer ausführlichen Arbeit behandelt. Dieselbe wurde uns leider erst bekannt, nachdem das Manuscript dieses Aufsatzes bereits fast vollendet war, so dass wir sie nicht so, wie es sonst geschehen sein würde, überall berücksichtigen konnten. Knoll zeichnete die Schwankungen des Subarachnoidealdruckes durch einen verbesserten Marey'schen Tambour auf, welchen er mittelst einer höchst zweckmässig construirten Canüle mit dem 4. Ventrikel in Verbindung setzte. Er fand in der Hauptsache das Gleiche, was wir in diesem Abschnitt bringen; wo Widersprüche bestehen, werden wir auf dieselben aufmerksam machen.

5a. Ueber den Einfluss des arteriellen Blutdruckes auf den Subarachnoidealdruck.

Wir fanden in unseren Versuchen, dass Steigerung des Blutdruckes in den Arterien des Centralnervensystems Steigen, Erniedrigung desselben Sinken des Subarachnoidealdruckes zur Folge hat.

Wir sahen das Steigen des Subarachnoidealdruckes eintreten nach Erhöhung des arteriellen Blutdruckes durch Compression der

1) Medical Times. 1875. Vol. I.

Digitized by Google

Aorta thoracica, durch Aussetzen der Respiration (Dyspnoe) und durch Strychninvergiftung (Letzteres bei nicht curaresirten Thieren). Auch die bei den Hunden oft sich einstellenden spontanen (Traube'schen) Wellen des Aortendruckes prägen sich regelmässig in gleichsinnigen Schwankungen des Subarachnoidealdruckes aus.

In der Dyspnoe, wie in der Strychninvergiftung (ohne Curare) ist neben der arteriellen auch eine venöse Drucksteigerung im Spiele und diese ist, wie wir später zeigen werden, nicht gleichgültig.

Es ist von vornherein einleuchtend, dass die Steigerung des Subarachnoidealdruckes bei Erhöhung des Aortendruckes durch die Gefässe des Centralnervensystems, insonderheit aber die Hirngefässe vermittelt wird. Es lässt sich dieses sehr schön dadurch zeigen, dass man bei einem Hunde alle 4 Hirnarterien verschliesst. Hierbei tritt eine bedeutende Steigerung des Aortendruckes ein und trotz derselben sinkt der Subarachnoidealdruck bedeutend, um beim Aufheben des Verschlusses, während gleichzeitig der Aortendruck sinkt, wieder zu steigen.

Es kam auch nach Ausschluss der Hirnarterien Steigerung des Subarachnoidealdruckes durch die Gefässe des Rückenmarkes zu Stande. Wir beobachteten in einem Falle, in welchem sehr ausgesprochene Traube'sche Wellen vorhanden waren, dass die von ihnen abhängigen Schwankungen des Subarachnoidealdruckes auch noch fortbestanden, nachdem das Medullarrohr in der Höhe des 3. Cervicalwirbels unterbunden war. Nachdem die Unterbindung aufgehoben und so die Communication zwischen dem Subarachnoidealraume des Hirns und dem des Rückenmarkes wieder hergestellt war, wurden die Schwankungen des Subarachnoidealdruckes freilich viel mächtiger.

Der Subarachnoidealdruck war künstlich auf 510 mm Wasser gesteigert, der Aortendruck war infolge der Rückenmarksquetschung sehr niedrig. Er schwankte in regelmässigen, flach auslaufenden Wellen zwischen 25—31 mm Hg. Die gleichsinnig und parallel mit diesen Blutdruckwellen laufenden Wellen des Subarachnoidealdruckes zeigten nur 10 mm (Wasser) Höhe, so lange das Medullarrohr abgebunden war; nach Beseitigung der Unterbindung erreichten sie regelmässig eine Höhe von 30 mm Wasser.

Wir wandten, wie oben gesagt, zur Beobachtung des Subarachnoidealdruckes meist ein Wassermanometer an. Hierbei zeigten die Steigerungen des Subarachnoidealdruckes nach Erhöhung des Blutdruckes (in den Hirnarterien) niemals eine bedeutende Höhe. Die durch Aortencompression erzielten, sowie diejenigen, welche eintraten, nachdem die vorher comprimirten Hirnarterien freigegeben waren,

Digitized by Google

gingen nie bis 100 mm Wasser. Etwas grösser fielen die durch die Dyspnoe erzielten aus, am stärksten (100—130 mm Wasser) die in den Strychninkrämpfen.

Es ist kein Zweifel, dass alle vom Wassermanometer angezeigten Zahlen keineswegs die wirklichen Werthe der Steigerung geben, welche der Subarachnoidealdruck im geschlossenen Subarachnoidealraum durch die hier in Rede stehenden Blutdrucksteigerungen erfährt. Es ist dadurch, dass bei jeder Drucksteigerung ein Abfluss von Cerebrospinalflüssigkeit in das Manometer statthat, eine erhebliche Fehlerquelle für die Messung des absoluten Druckes gegeben (vgl. S. 271). Demgemäss fanden wir die Steigerungen des Subarachnoidealdruckes um mehr als das Doppelte grösser, wenn wir ein Hg-Manometer anwandten; sie erreichten bei rein arteriellen Blutdrucksteigerungen durch Aortencompression 14 mm Hg = 190 mm Wasser.

Die Steigerungen des Subarachnoidealdruckes sind bei Beobachtung am Wassermanometer ceteris paribus im Allgemeinen um so grösser, je bedeutender die Steigerung des arteriellen Blutdruckes, welche sie hervorruft, ist. Es ist jedoch die Grösse dieser für die Höhe, welche jene erreichen, keineswegs absolut maassgebend, denn oft fallen die subarachnoidealen Steigerungen bei sehr bedeutenden Steigerungen des Aortendruckes gering aus und umgekehrt. Fast gleichgültig ist für ihr Zustandekommen und für ihre Grösse die ursprüngliche Höhe des arteriellen Blutdruckes. Sie fallen sogar zuweilen bedeutender aus, wenn ein anfänglich niedriger, wie wenn ein ursprünglich höherer Aortendruck den gleichen Zuwachs erfährt.

Die ursprüngliche Höhe des Subarachnoidealdruckes, von der die Steigerung ausgeht, ist im Allgemeinen ohne Einfluss, d. h. bei einem Subarachnoidealdruck von ungefähr 400 mm Wasser treten als Folge der durch Aortencompression oder anders erzeugten arteriellen Blutdrucksteigerung Steigerungen des Subarachnoidealdruckes gerade so auf und die Steigerung fällt nicht geringer aus, wie bei einem Subarachnoidealdruck von ungefähr 200 mm Wasser.

In allen hier besprochenen Punkten ist der Einfluss der Steigerung des Aortendruckes auf den Subarachnoidealdruck derselbe, gleichgültig, ob sie durch Aortencompression oder durch Dyspnoe [1]) hervorgerufen wurde oder spontan eintrete (Traube'sche Wellen).

---

1) Die Steigerung des Subarachnoideldruckes bei der Dyspnoe ist ein gemischtes Phänomen, zum Theil durch die Arterien, zum Theil durch die Venen vermittelt. Soweit als Ursache für sie die Blutdrucksteigerung in den Aorten in Betracht kommt, gilt das eben Gesagte.

Digitized by Google

Tabelle VI.

Verhalten des Subarachnoidealdruckes bei Schwankungen des arteriellen Blutdruckes nach Compression und Freigeben der comprimirten Aorta thoracica descendens.

Wo nur 2 Zahlen in der Columne neben einander stehen, geben diese die Werthe vor und während der Compression der Aorta, wo noch eine 3. Zahl sich findet, giebt diese den Werth nach Aufhebung der Compression.

Carotisdruck in mm Hg			Subarachnoidealdruck in mm Wasser			Carotisdruck in mm Hg			Subarachnoidealdruck in mm Wasser		
34	116	44	15	65	20	144	198		100	110	
64	94	34	40	60	15	92	138		390	410	
136	208	68	40	75	40	128	148	50	140	190	140
162	190	100	35	70	35	106	150	54	140	180	150
144	200	100	90	95	75	88	128	46	160	190	170
142	200	100	80	100	75	126	160	56	180	220	160
						126	156	60	250	270	220
138	200		40	75		128	170	60	250	270	210

Die Zahlen in einer durch Horizontallinien abgegrenzten Abtheilung beziehen sich auf dasselbe Thier.

Tabelle VII.

Verhalten des Subarachnoidealdruckes bei dyspnoetischer Blutdrucksteigerung; die Zeit ist vom Moment des Aussetzens der künstlichen Respiration (— 0) an gerechnet.

Nr. 1			Nr. 2			Nr. 3		
Zeit in Secunden	Carotisdruck mm Hg	Subarachnoidealdruck mm Wasser	Zeit in Secunden	Carotisdruck mm Hg	Subarachnoidealdruck mm Wasser	Zeit in Secunden	Carotisdruck mm Hg	Subarachnoidealdruck mm Wasser
0	66	95	0	56	90	0	62	80
60	66	80		58	} 80	15	68	75
90	68	77		60		60	82	72
105	74	80	30	58	75			beginnt zu steigen
120	80	85	60	70	beginnt zu steigen	75	88	74
135	90	95	120	80	90	90	98	77
150	104	103					102	80
180	110	115					110	85
210	122	125				105	122	95

Die Versuche Nr. 1—3 fanden an einem Thiere statt.

Digitized by Google

Nr. 4			Nr. 5			Nr. 6			Nr. 7		
Zeit in Secunden	Carotisdruck mm Hg	S.-a.-druck mm Wasser	Zeit in Secunden	Carotisdruck mm Hg	S.-a.-druck mm Wasser	Zeit in Secunden	Carotisdruck mm Hg	S.-a.-druck mm Wasser	Zeit in Secunden	Carotisdruck mm Hg	S.-a.-druck mm Wasser
0	134	185	0	136	185	0	148	245	8	160	245
30	150	195	20	150	beginnt zu steigen	54	160	277	30	168	259
40	170	205	35	170	205	89	210	285	55	190	265
60	180	215	55	180	220	100	250	295	70	208	275
65	180	220	70	190	225	114	250	305	105	208	285
80	180	230	80	190	230	121	250	315	125	208	290
90	180	240	90	200	240	137	250	325	165	208	295
100	190	250	110	176	245	160	fangen beide an zu steigen		180	260	300
			150	126	230	180	168	305		beide beginnen zu sinken	
						195	100	295	210	148	280

Die Versuche Nr. 4 und 5, und 6 und 7 fanden an je 1 Thier statt.

Tabelle VIII.

Schwankungen des Subarachnoidealdruckes bei spontan eintretenden Schwankungen des arteriellen Druckes.

Carotisdruck in mm Hg			Subarachnoidealdruck in mm Wasser		
16	92		330	390	
64	106		330	370	
20	110		320	380	
156 60	126		270	210	290
46	96		170	190	

Für die pathologische Bedeutung aller dieser Erhöhungen des Subarachnoidealdruckes ist es besonders wichtig, dass sie niemals dauernde sind.

So fängt z. B., wenn durch Compression der Aorta eine bedeutende Steigerung des Subarachnoidealdruckes bewirkt ist, letzterer nach 1 bis 2 Minuten an zu sinken, auch wenn der Blutdruck auf gleicher Höhe verbleibt oder selbst langsam noch ein wenig steigt (Tab. IX).

Es ist dies die Folge der sich bald geltend machenden Resorption des Liquor cerebrospinalis.

Digitized by Google

Tabelle IX.

Zeit	Carotisdruck in mm Hg	Subarachnoidealdruck in mm Wasser	Bemerkungen
2 h 31½ m	144	110	Compression d. Aorta thoracica
32½ m	178	110	
35 m	194	beginnt zu sinken	
36 m	198	100	
	82	90	Compression der Aorta ex.
2 h 39 m	138	40	
	194		Compression der Aorta
39½ m	166	65	
40 m	182	75	
40½ m	198	beginnt zu sinken	
	206		
42 m	190	55	

Es wurde schon angegeben, dass der Subarachnoidealdruck in der gleichen Weise, wie vom allgemeinen Aortendruck, vom Drucke in den Hirnarterien abhängig ist, oder richtiger, durch diese wird jene Abhängigkeit hauptsächlich vermittelt.

5 b. Ueber den Einfluss der Venenstauung auf den Subarachnoidealdruck.

Erhebliche Stauung in den Hirnvenen hervorzurufen gelingt keineswegs leicht. Es genügen die Anastomosen mit den grossen Venenplexus in dem Wirbelkanal, welche Henle vom Menschen abbildete, auch beim Hunde für den Abfluss des Blutes aus der Schädelhöhle. Wir machten, nachdem wir sämmtliche Weichtheile am Halse mit Esmarch'scher Schlinge fest umwickelt hatten, unter 50—60 cm Wasserdruck von einer Vena facialis aus eine Injection mit Berlinerblau. Die Injectionsmasse füllte sämmtliche Wirbelplexus bis zur Cauda equina prall an und drang bis in die Cava inferior und superior vor. Demgemäss sahen wir keine Aenderung des Subarachnoidealdruckes als Folge einer etwaigen Venenstauung im Gehirn eintreten, wenn wir sämmtliche Weichtheile am Halse, unter Ausschluss der Carotiden und der Trachea, durch Esmarch'sche Schlinge abschnürten.

Knoll mit seiner empfindlichen Methode hatte von Unterbindung der Vena cava superior Erfolg.

Sehr sicher bringt man bekanntlich allgemeine Venenstauung durch Aufblasen einer Gummiblase im rechten Ventrikel hervor. Hiernach sahen wir eine sehr erhebliche Steigerung des Subarachnoideal-

Digitized by Google

druckes eintreten. Sie betragen bis 60 mm Wasser. Im Gegensatz aber zu den vom arteriellen Blutdruck abhängigen Steigerungen des Subarachnoidealdruckes bleibt die durch venöse Stauung bedingte bei höherem Subarachnoidealdruck (ungefähr 200 mm Wasser und darüber) ganz aus, ja es tritt sogar nach dem Aufblasen des rechten Ventrikels bei Subarachnoidealdrücken über 200 mm Wasser statt des Steigen fast regelmässig ein Absinken des Subarachnoidealdruckes ein, welches bis 50 mm Wasser betragen kann.

Tabelle X.

Verhalten des Subarachnoidealdruckes bei Venenstauung (Aufblasen einer Gummiblase im rechten Ventrikel).

Die Zeit vom Beginn der Aufblasung des Ventrikels (= 0) gezählt.

Zeit in Secunden	Subarachnoidealdruck in mm Wasser	Zeit in Secunden	Subarachnoidealdruck in mm Wasser	Zeit in Secunden	Subarachnoidealdruck in mm Wasser
0	105	0	117	0	210
15	130	25	130	30	170
25	140	40	140	45	160
45	150	60	150		
60	160	100	160		
Blase entfernt		Blase entfernt			
65	120	120	120		

Es hängt dies damit zusammen, dass beim Aufblasen des rechten Ventrikels sich gleichzeitig mit der Venenstauung infolge der eintretenden Leere des Arteriengebietes eine starke Erniedrigung des arteriellen Druckes einstellt; bei höheren Subarachnoidealdrücken kommt diese letztere allein zur Geltung, während sie, wie gleich auseinandergesetzt werden wird, bei niederem Subarachnoidealdruck in ihrer Wirkung auf letzteren durch die Venenstauung übercompensirt wird.

Es erscheint uns nämlich ganz zweifellos, dass die Steigerungen des Subarachnoidealdruckes, sowohl diejenigen, welche der Erhöhung des arteriellen Blutdruckes, als auch diejenigen, welche der Venenstauung folgen, durch die hierbei stattfindenden Erweiterungen der Blutgefässe vermittelt werden.

Eine solche Erweiterung der Blutgefässe im Cerebrospinalraum kann nur zu Stande kommen, sofern der Druck in den Gefässen den Subarachnoidealdruck überschreitet. Deshalb überwinden die unter dem hohen arteriellen Blutdruck statthabenden Erweiterungen der Arterien selbst recht hohe, ihnen entgegenstehende subarachnoideale Drücke mit Leichtigkeit.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
Digitized by Google

Dem gegenüber kommen Erweiterungen der Venen gar nicht mehr zu Stande, sowie der ihrer Erweiterung entgegenstehende Subarachnoidealdruck über ungefähr 200 mm Wasser beträgt. Denn in den Venen steigt der Blutdruck auch bei Stauungen, wenigstens bei solch allgemeinen Venenstauungen nicht höher.

Hat also der Subarachnoidealdruck von vorneherein bereits eine Höhe von 200 mm Hg, so kann er durch Aufblasen des rechten Ventrikels nicht gesteigert werden. Es kommt dann hierbei nur noch das Sinken des arteriellen Druckes, welches dieser Eingriff gleichzeitig zur Folge hat, zur Geltung und dieses bewirkt durch Verengerung der Hirnarterien eine Erniedrigung des Subarachnoidealdruckes, erfolgt aber das Aufblasen bei einem Subarachnoidealdruck von unter 200, so kann sich die Venenstauung durch Erweiterung der Venen im Cerebrospinalraum geltend machen und sie wird dann die Wirkung der arteriellen Druckerniedrigung compensiren, ja sogar übercompensiren, d. h. es wird eine Erhöhung des Subarachnoidealdruckes die Folge sein, weil durch die Ausdehnung der Venen mehr Raum in Anspruch genommen, als durch die gleichzeitige Verengerung der Arterien gewonnen wird.

Die Erweiterung der Blutgefässe im Cerebrospinalraum wird überhaupt nur insoweit zu einer Erhöhung des Subarachnoidealdruckes führen, als nicht durch Abfluss von Liquor cerebrospinalis oder auf anderem Wege Raum geschafft werden kann.

Wäre der Abfluss des Liquor cerebrospinalis ein derartig freier, dass momentan beliebige Quantitäten desselben abströmen könnten, so könnte eine nennenswerthe Drucksteigerung im Subarachnoidealraum durch die Gefässerweiterung überhaupt nicht zu Stande kommen. Wie unsere Untersuchungen zeigen, ist dies aber nicht der Fall, die Resorption des Liquor cerebrospinalis ist, wenn sie normal von Statten geht, lebhaft genug, die entstehenden Erhöhungen des Subarachnoidealdruckes bald wieder zu mindern und allmählich auszugleichen, sie ist aber nicht gross genug, um ihr Zustandekommen zu hindern. Auch auf anderem Wege kann der nöthige Raum nicht geschafft werden. Allerdings ist die Rückgratshöhle ausdehnbar, dies kann unserer Ansicht nach nicht zweifelhaft sein und wir bringen später noch weitere Beweise dafür, doch darf man sich den Raum, welcher bei plötzlich hervortretenden Ansprüchen durch Erweiterung der Rückgratshöhle disponibel gemacht werden kann, nicht gross vorstellen.

Wir suchten in einem Versuche zu bestimmen, wie gross dieser disponible Raum sein müsste, damit die Drucksteigerung im Subarach-

Digitized by Google

noidealraum nach Aortencompression vermieden werden könnte: Ein Hund mit normalem Subarachnoidealdruck von 130 mm Wasser gab nach Aortencompression bei gewöhnlicher Versuchsanordnung eine Steigerung des Subarachnoidealdruckes um 50—60 mm Wasser. Wir verbanden jetzt den Subarachnoidelraum statt mit dem Manometer, mit einer in der Höhe von 130 mm über dem Rückenmarksniveau horizontal liegenden Glasröhre. Bei der Aortencompression strömte in diese Glasröhre Liquor cerebrospinalis in einer Menge von circa 2 ccm heraus, um nach Aufhebung der Aortencompression allmählich fast vollständig wieder in den Subarachnoidealraum zurückzufliessen.

Um wie geringe Raumansprüche es sich bei diesen arteriellen Gefässschwankungen in der Schädelrückgratshöhle handelt und wie wenig Vorrichtungen vorhanden sind, um den sich plötzlich geltend machenden Raumansprüchen anders als durch die allmählich stattfindende Resorption des Liquor cerebrospinalis zu genügen, geht auch daraus hervor, dass die ihm folgenden Steigerungen des Subarachnoidealdruckes um das Doppelte höher ausfallen, wenn sie durch ein Hg-, wie wenn sie durch ein Wassermanometer gemessen werden. Das Ausweichen des Liquor cerebrospinalis in einer Menge von sicher noch nicht 1 ccm, wie es bei Anwendung von Wassermanometern stattfindet, genügt, um eine Steigerung des Subarachnoidealdruckes, welche ohnedies 200 mm Wasser und darüber erreicht haben würde, auf weniger wie die Hälfte zu beschränken.

Unsere Versuche zeigen wohl mit Sicherheit, dass bei den arteriellen Blutdrucksteigerungen der weitaus grösste Theil des Druckzuwachses von der stärker gespannten Gefässwand getragen wird. Nur ein sehr unbedeutender Theil dieses Druckzuwachses kommt zur Wirkung auf den Subarachnoidealdruck. Für die Pathologie ist es nun von hohem Interesse, zu untersuchen, ob sich dies wesentlich anders verhält, wenn die Gefässwand gelähmt wird. Landerer hat hierüber Versuche angestellt, doch beziehen sich dieselben nicht auf die Hirngefässe.

Wir hatten bei einem Hunde von 22 Kilo durch Quetschung der Medulla spinalis in der Höhe des 3. Halswirbels Lähmung sämmtlicher Vasoconstructoren bewirkt. Infolge davon war der Blutdruck sehr niedrig. Er schwankte in Traube'schen Wellen zwischen 25 und 36 mm Hg. Der Subarachnoidealdruck war künstlich ziemlich genau bis zur Höhe des Carotisdruckes, aber nicht bis zum Eintritt von Hirndruck (d. h. Pulsverlangsamung) gesteigert. Die Blutdruckwellen erzeugten ebenfalls wellenförmige Schwankungen des Subarachnoidealdruckes, welche mit ihnen genau gleichsinnig und syn-

Digitized by Google

chron verliefen und deren Höhe nur circa 30 mm Wasser = 2,2 mm Hg betrug. Hiernach wurde auch in diesem Zustande von Paralyse der Gefässwandungen der weitaus grösste Theil des Zuwachses, welchen der Blutdruck in den Hirnarterien erfuhr, von der Gefässwandung getragen. Es stimmt dies mit Landerer's Resultaten durchaus überein.

Aus der Thatsache, dass die Blutdrucksteigerung durch Dyspnoe und die Traube'schen Blutdruckwellen gleichsinnige Veränderungen des Subarachnoidealdruckes erzeugen, hat Knoll den Schluss gezogen, dass sich die Hirnarterien an der allgemeinen Contraction der kleinen Arterien, welche eben jenen Steigerungen des arteriellen Druckes zu Grunde liegt, nicht betheiligen. Wir halten diesen Schluss für ungemein wichtig, doch bedarf er vielleicht einer Einschränkung. Wir fanden nämlich in den Fällen, in welchen wir hierauf achteten, dass die nach Aussetzen der künstlichen Respiration erfolgende Steigerung des Subarachnoidealdruckes von einer geringen Erniedrigung desselben eingeleitet wird, welcher keine gleichsinnige Blutdruckschwankung entspricht (vgl. Tabelle VII Nr. 1, 2, 3). Auch in einer Curve von Knoll (Tafel III Figur 9 seiner Arbeit) glauben wir diese einleitende Erniedrigung des Subarachnoidealdruckes wieder zu erkennen.

Wir meinen, da wir uns diese anders nicht erklären können, dass die Verengerung der feineren Hirnarterien bei der Dyspnoe nicht ganz fehlt, dass sie aber wenig energisch ist und bei stärkerer Blutdrucksteigerung bald überwunden wird.

6. Zur Lehre vom Hirndruck.

Die Arbeiten, denen wir eine weitergehende Einsicht in die Lehre vom Hirndruck verdanken, gehören, ausser der grundlegenden Arbeit von Magendie, den letzten 25 Jahren an. Althann zeigte, auf Magendie fussend, dass die Subarachnoidealräume unter einander und mit den Ventrikeln in offener Communication stehen. Key und Retzius haben in ihrem bekannten grossen Werke die genaueste Beschreibung der Subarachnoidealräume, ihres Zusammenhanges unter einander und mit den Ventrikeln gegeben. Unsere Kenntnisse hiervon wurden dann von Merkel noch durch die Entdeckung einer directen Oeffnung der Seitenventrikel in die basalen Subarachnoidealcysternen erweitert.

Key und Retzius lehrten ferner die Abflusswege für den Liquor cerebrospinalis in den Pacchioni'schen Granulationen und den Lymphbahnen der Nasenschleimhaut u. s. w. kennen.

Digitized by Google

Schwalbe zeigte schon früher den Zusammenhang der Subarachnoidealräume mit den Lymphgefässen des Halses und entdeckte den Zusammenhang der Opticusscheide mit dem Subarachnoidealraum.

Andererseits griff Leyden schon 1866 die Lehre vom Hirndruck experimentell an. Er brachte künstlich bei Hunden allgemeinen Hirndruck hervor, lehrte die Symptomatologie des experimentell erzeugten Hirndruckes kennen und suchte die Druckhöhen zu bestimmen, bei welchen die Hirndrucksymptome eintreten. Ihm folgte Pagenstecher, der leider ebenso wie, wenigstens in einem Theile seiner Versuche, Duret eine für das experimentelle Studium des allgemeinen Hirndruckes weniger brauchbare Methode — Injection gerinnender Massen in die Schädelhöhle — anwandte. Hand in Hand mit Althann nahm Bergmann eine andere hochwichtige Seite der Lehre vomHirndruck in Angriff. In einer Reihe von Arbeiten von ihm und seinen Schülern, unter welchen namentlich die von Cramer[1]) zu nennen ist, gab er der Lehre, dass der Hirndruck auf Hirnanämie beruhe, eine experimentelle Begründung. Naunyn und Schreiber zeigten, dass die Höhe, bis zu welcher der subarachnoideale Druck gesteigert werden muss, um Hirndruck zu erzeugen, abhängig ist von der Höhe des arteriellen Druckes, und gaben so der Anschauung, dass der Hirndruck durch Compression der Blutcapillaren vermittelt werde, die kräftigste Stütze. Althann und Bergmann wiesen vielfach darauf hin, wie wichtig für die Lehre vom Hirndruck das Verständniss der Blutcirculation im Schädel ist. Diesen Gegenstand behandeln auch die Arbeiten von Donders, Jolly, Leidesdorf, Stricker, Salathé, Frédéricque, Burkhart u. s. w., welche diesen Gegenstand behandeln.

Leyden und v. Bergmann hoben die Aehnlichkeit zwischen Schädelkapsel und Bulbus oculi hinsichtlich der Beziehungen, welche in beiden zwischen der Blutcirculation und dem Innendruck der Organe bestehen, hervor, und nachdem durch die auf den Humor aqueus bezüglichen Arbeiten von Hippel und Grünhagen vorgearbeitet worden war, begann man sich direct mit dem Liquor cerebrospinalis, der Spannung, unter welcher er in der Norm steht, und ihren Schwankungen, seiner Resorption und Secretion experimentell zu beschäftigen.

Die hierher gehörigen Arbeiten sind in den ersten Kapiteln dieses Aufsatzes berücksichtigt.

---

1) Experimentelle Untersuchungen über den Blutdruck im Gehirn. Inaug.-Dissertation. Dorpat 1873.

Digitized by Google

Im Nachfolgenden geben wir einige Bemerkungen zur Lehre vom Hirndruck, wie sich dieselbe nach den Resultaten der angeführten Arbeiten und nach unseren Versuchen gestaltet.

a) Zur Terminologie sei nochmals hervorgehoben, dass wir mit dem Wort „Hirndruck" nur die krankhafte Pressung des Gehirns, richtiger des ganzen Centralnervensystems bezeichnen, welche durch abnorme Steigerung des Subarachnoidealdruckes, d. i. desjenigen Druckes, unter welchem der Liquor cerebrospinalis in dem Subarachnoidealraum und den Hirnventrikeln steht, bewirkt wird.

Steigerungen des Subarachnoidealdruckes sind, die ganz schnell vorübergehenden vielleicht ausgenommen und sofern die normale freie Communication zwischen den vom Liquor cerebrospinalis erfüllten Räumen besteht, immer allgemeine, d. h. über die ganze Schädelrückgratshöhle gleichmässig verbreitete. In diesem Falle leidet das ganze Centralnervensystem einigermaassen gleichmässig unter der auf seine gesammte innere und äussere Oberfläche wirkenden Drucksteigerung.

Die Steigerungen des Subarachnoidealdruckes können selbständige sein oder durch Uebertragung zu Stande kommen. Sie sind selbständige, wenn ihre Ursache im Liquor cerebrospinalis selbst, d. h. in einer Vermehrung seiner Menge zu suchen ist; übertragene, wenn sie dadurch bewirkt werden, dass an irgend einer Stelle der Schädelrückgratshöhle eine Raumbeschränkung statthat. Zu den übertragenen gehören auch die Steigerungen, welche auf vermehrter, durch Blutdrucksteigerungen bedingter Gefässfüllung beruhen. Bei ihnen erfolgt die Raumbeschränkung mehr allgemein, doch können auch herdförmige Raumbeschränkungen eine Steigerung des Subarachnoidealdruckes nach sich ziehen und, wenn diese hoch genug ist, zu allgemeinem Hirndruck führen. Dies ist dann ein allgemeiner Hirndruck aus localer Ursache. Nicht unter allen Umständen aber braucht es zu einer erheblichen Steigerung des Subarachnoidealdruckes auf Grund der herdförmigen Raumbeschränkung zu kommen. Es braucht sich die durch diese bewirkte locale Drucksteigerung, infolge deren der direct betroffene Theil des Centralnervensystems einem hohen Drucke unterliegt, nicht in vollem Umfang auf den Subarachnoidealdruck zu übertragen, es kann vielmehr ein mehr oder minder grosser Theil des local auf die Gewebe wirkenden Druckes von diesen selbst getragen werden. So kann z. B. gelegentlich ein zwischen Dura und Schädelknochen liegendes Exsudat oder ein Bluterguss im Hirn eine solche bedeutende Vermehrung des localen Druckes ohne wesentliche Beeinflussung des subarachnoidealen Druckes hervorrufen.

Digitized by Google

Wir setzten bei einem Hunde eine locale Drucksteigerung von gegen 800 mm Wasser dadurch, dass wir Oel unter diesem Drucke zwischen Dura und Knochen eintrieben; die hierdurch bedingte subarachnoideale Drucksteigerung betrug (wie gewöhnlich am hinteren Ende des Rückenmarkes), mittelst Wassermanometer gemessen, nur 180—400 mm Wasser; bei 400 in gleicher Weise applicirtem supraduralen Drucke fanden wir den Subarachnoidealdruck = 70—140 mm u. s. w.

Mit dem localisirten Druck auf das Gehirn und seinen Symptome hat sich z. B. Adamkiewicz[1]) beschäftigt. Es geht aus seinen Untersuchungen hervor, dass diese von den Symptomen des allgemeinen Hindruckes ganz verschieden sind. Sie werden übrigens selbstverständlich auch in den verschiedenen Fällen localer Compression verschieden sein, je nach der physiologischen Bedeutung der der Compression unterliegenden Hirntheile.

Wir beschäftigen uns hier nur mit dem allgemeinen Hirndruck und werden, wie dies gewöhnlich geschieht, ihn als Hirndruck schlechtweg bezeichnen.

Die Symptome des Hirndruckes sind zweierlei Art und danach hat man zu unterscheiden directe oder eigentliche, und indirecte oder uneigentliche Hirndrucksymptome.

Die directen Hirndrucksymptome sind starke Pulsverlangsamung (durch Vagusreizung), verlangsamte unregelmässige Athmung, heftigste Kopfschmerzen, Bewusstlosigkeit, allgemeine Krämpfe, Anomalien der Pupillenbewegung. Wir kennen sie so aus dem Experimente und vom Hydrocephalus acutus und den Hirntumoren, wo sie namentlich in den Hirndruckanfällen gelegentlich so klar auftreten. Diese directen Symptome des Hirndruckes treten, wie Naunyn und Schreiber gezeigt haben, erst auf, wenn der Subarachnoidealdruck so weit gestiegen ist, dass er den Blutdruck in den Hirnarterien erreicht.

Unter den indirecten Symptomen des Hirndruckes ist das bestgekannte die Sehstörung infolge der Neuroretinitis (Stauungspapille), welche, wie bekannt, beim Hirntumor fast regelmässig und auch beim Hydrocephalus, bei Hirnabscessen und Aehnlichem gelegentlich gefunden wird. Die allgemeine geistige und körperliche Schwäche, die fortdauernden geringeren Kopfschmerzen, die bei mit Raumbeschränkung verbundenen Hirnkrankheiten selten fehlen, sind ebenfalls zu den indirecten Hirndrucksymptomen zu zählen.

Auch diese indirecten Hirndrucksymptome sind die Folge gesteigerten Subarachnoidealdruckes, d. h. sie gehören dem allgemeinen Hirndruck an; sie werden aber vermittelt durch chronische Gewebs-

1) Die Lehre vom Hirndruck u. s. w. Sitzungsber. d. Wien. Akad. 88. Bd. 3. Abth.

Digitized by Google

störungen, wie z. B. die Sehstörung durch Neuroretinitis optica mit Atrophie des Opticus. Deshalb kommt es für ihre Entstehung nicht sowohl auf die Höhe des Subarachnoidealdruckes, sondern vielmehr auf die Dauer der krankhaften Steigerung desselben an. Es genügen zu ihrer Entstehung Erhöhungen des Subarachnoidealdruckes, die noch lange keine directen Symptome machen, während dem gegenüber die Steigerungen des Subarachnoidealdruckes, welche diese (die directen Hirndrucksymptome) hervorrufen, nicht als Ursachen für jene in Betracht kommen, weil sie überhaupt nicht lange genug dazu ertragen werden.

Man kann auch die beiden Grade des Hirndruckes, um welche es sich hier handelt, so unterscheiden, dass man den höheren Grad des Hirndruckes, der mit directen Hirndrucksymptomen einhergeht, als manifesten Hirndruck, den geringeren Grad, welcher nur indirecte Hirndrucksymptome macht, als latenten Hirndruck bezeichnet.

b) Es muss der Möglichkeit Raum gegeben werden, dass durch dauernde Steigerung der Secretion der Cerebrospinalflüssigkeit auch ohne Störung der Resorption Steigerungen des Subarachnoidealdruckes, jedoch nur bis zur Höhe von ungefähr 300—400 mm Wasser (d. h. 20—30 mm Hg) zu Stande kommen. Denn nach unseren Versuchen ist die Resorptionsgrösse bei solchen Drücken oft nicht grösser wie 0,2—0,3 pro Minute. Bis zu dieser Grösse dürfte aber die Secretion sich leicht steigern können, wie unsere Versuche zeigen.

Erheblich höher dürfte der Subarachnoidealdruck, ohne dass eine Störung der Resorption dabei mit wirkt, nicht steigen können; denn bei einem Subarachnoidealdruck von über 400—500 Wasser (29—36 Hg) nimmt die Resorptionsgrösse gewaltig zu, so dass sie bald (mit über $^1/_2$—1 ccm in der Minute) auch den durch eine ganz gewaltig gesteigerte Secretion gestellten Ansprüchen genügen dürfte. Steigerungen des Subarachnoidealdruckes auf 30 mm Hg sind nun nicht im Stande, einen manifesten Hirndruck, d. h. die directen, eigentlichen Hirndrucksymptome hervorzubringen, ausser wenigstens bei ganz gewaltiger krankhafter Erniedrigung des Blutdruckes, wie sie nur selten vorkommt. Der Druck in den Hirnarterien musste selbst auf ungefähr 30 mm Hg gesunken sein, damit 30 mm Hg manifesten Hirndruck machen können.

Doch scheint es kaum zweifelhaft, dass ein Subarachnoidealdruck von 30 mm Hg nicht mehr unschädlich ist, wie auch schon v. Bergmann hervorhebt. Quincke fand bei einem Kinde mit Hydrocephalus acutus und Stauungspapille einen Subarachnoidealdruck von

Digitized by Google

30—40 mm Hg. Hiernach würden diese Drucksteigerungen, welche vielleicht noch ohne krankhafte Störung der Resorption des Liquor cerebrospinalis zu Stande kommen können, die indirecten Hirndrucksymptome hervorzubringen geeignet sein.

Gewiss ist es von Interesse, dass, wie wir fanden, gerade Verdünnung des Blutes — Hydrämie — die Secretion des Liquor cerebrospinalis besonders steigert und somit Gefahren des Hirndruckes heraufzubeschwören im Stande ist. Das Marshall-Hall'sche Hydrocephaloid wird vielleicht dadurch erklärt.

Es kann kaum ein Zweifel sein, dass auch bei entzündlichen Krankheiten der Pia mater, beim entzündlichen Hydrocephalus, eine vermehrte Absonderung von Flüssigkeit in den Subarachnoidealraum statthat; doch handelt es sich hier nicht mehr um Secretion eigentlicher Cerebrospinalflüssigkeit aus den Plexus, sondern um entzündliche Exsudation. Diese entzündliche Exsudation liefert dann, wie schon Huguenin hervorhebt, eine im Gegensatz zur normalen Cerebrospinalflüssigkeit stark eiweisshaltige Flüssigkeit. Ausserdem enthalten die entzündlichen Exsudate auch morphologische Bestandtheile in mehr oder minder reichlicher Menge, rothe und weisse Blutkörperchen und deren Zerfallsproducte, Fibringerinnselchen, bei infectiösen Meningitiden auch Mikroorganismen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass für die so beschaffenen Exsudate die Regeln, welche für die Resorption des normalen Liquor cerebrospinalis gelten, keine Geltung mehr haben; die morphologischen Bestandtheile derselben werden die Ausflussöffnungen des Subarachnoidealraumes in den Pacchionischen Granulationen geradezu verstopfen, wie dies Quincke bei seinen Zinnoberinjectionen in die Subarachnoidealräume eintreten sah.

Ist aber die Resorption einmal gestört, dann ist kein Grund abzusehen, warum nicht der Subarachnoidealdruck bis zu den Höhen steigen sollte, welche zur Hervorbringung der eigentlichen (directen) Hirndrucksymptome erfordert werden.

Die Höhe, welche der Subarachnoidealdruck hierzu erreichen muss, ist keine absolute, sie hängt vielmehr ganz und gar von der Höhe des Druckes in den Hirnarterien ab; dieser aber schwankt nicht nur mit den bedeutenden allgemeinen Blutdruckschwankungen, sondern gewiss auch selbständig, z. B. bei cerebralen Erregungen verschiedener Art.

Gegenüber den Auseinandersetzungen, welche von mehreren namhaften Autoren über die Beeinflussung des Subarachnoidealdruckes durch den Blutdruck gegeben worden sind, und welche darauf hinauslaufen, dass Steigerungen des arteriellen Druckes in den Hirn-

Digitized by Google

gefässen secretionssteigernd und resorptionshemmend wirken, müssen wir ausdrücklich betonen, dass wir hiervon nichts nachzuweisen vermochten. Steigerungen des arteriellen Druckes sind, falls sie überhaupt die Resorption beeinflussen, nur geeignet, dieselbe zu beschleunigen, da sie den Druck im Subarachnoidealraum, wenigstens vorübergehend, erhöhen. Wir betonen ferner ausdrücklich, dass sich hieran nichts ändert, wenn auch die Hirngefässe durch Quetschung des Rückenmarkes im obersten Halstheil in neuroparalytische Erschlaffung versetzt sind, dass also auch die sogenannten Relaxationshyperämien den Subarachnoidealdruck nur vorübergehend beeinflussen können. Ob allgemeine venöse Stauung die Resorption hemmt, ist unserer Ansicht nach ganz ungewiss. Uns gelang es nicht, erhebliche Venenstauungen im Hirne hervorzubringen, welche genügend lange, um diese Frage experimentell zu entscheiden, hätten aufrecht erhalten werden können (vgl. Abschn. 5 b).

In den Versuchen, in welchen es uns gelang, allgemeine Venenstauung herbeizuführen, haben wir allerdings eine Steigerung des Subarachnoidealdruckes erhalten; jedoch gehen diese venös bedingten Drucksteigerungen über 200 mm Wasser (15 mm Hg) überhaupt nicht hinaus und hiernach dürfte jedenfalls die allgemeine venöse Stauung für den Hirndruck überhaupt bedeutungslos sein. Anders verhalten sich gewiss Stauungen des Blutes im Gehirn infolge von Verschluss (Thrombose) der Vena magna Galeni oder der venösen Hirnsinus. Magendie führt bereits einen Fall an, in welchem sich infolge hiervon ein Hydrocephalus entwickelt zu haben schien.

c) Auch local wirkende Drucksteigerungen können, ohne dass eine Steigerung der Secretion oder eine Störung der Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit besteht, zu Steigerungen des Subarachnoidealdruckes führen, es beweisen dies ausser den Versuchen von Pagenstecher, v. Bergmann, Schultén, Duret auch die unter a dieses Abschnittes mitgetheilten.

Unvermeidlich tritt diese Steigerung des Subarachnoidealdruckes ein, wenn die Raumbeschränkung in der Schädelrückgratshöhle eine gewisse Grösse überschreitet, so dass sie mehr Platz in ihr beansprucht, als überhaupt durch Ausdehnung desselben und durch Resorption von Cerebrospinalflüssigkeit gewonnen werden kann. Vielleicht lässt sich nach Folgendem diese Grösse wenigstens einigermaassen schätzen.

Bei einem Hunde von 33 Kilo erhielten wir aus dem Subarachnoidealraum, nachdem dieser etwa 20 Minuten einem Drucke von

Digitized by Google

350 mm Wasser ausgesetzt gewesen war, durch Ausblasen 21 ccm Cerebrospinalflüssigkeit. Danach dürfte man den Raum, welcher für dieselbe beim Menschen in der Schädelrückgratshöhle disponibel ist, auf allermindestens 50 ccm schätzen. Diese Schätzung erscheint nach den von Schultén l. c. S. 986 zusammengestellten Befunden über die Grösse der subduralen Blutergüsse, bei welcher sie schwere Druckerscheinungen beim Menschen herbeiführen, sogar noch zu gering.

Erreicht die Raumbeschränkung durch eine Geschwulst oder einen Bluterguss und Aehnliches eine so bedeutende Grösse, so kann sie nicht mehr compensirt werden, sondern sie muss zu dauernder Steigerung des Subarachnoidealdruckes und zu dauerndem allgemeinen Hirndruck führen.

Ferner muss eine Erhöhung des Subarachnoidealdruckes zu Stande kommen bei plötzlichen localen Drucksteigerungen, also auch bei Raumbeschränkungen, welche viel kleiner sind, wie die eben besprochenen, sofern dieselben plötzlich entstehen, Blutergüssen, traumatischen Impressionen u. s. w. Die Steigerung des Subarachnoidealdruckes wird aber in solchen Fällen bald ausgeglichen.

Das Verhalten des Subarachnoidealdruckes bei plötzlichen Steigerungen zeigt folgender Versuch (Tabelle XI folgende Seite).

Bei einem Hunde von 33 Kilo war nach Abbrechen der Wirbelbogen und Freilegung der Dura eine gekrümmte scharfe Hohlnadel, deren Lumen etwa 2 mm weit war, in den Subarachnoidealraum an der Cauda equina ohne Verlust von Cerebrospinalflüssigkeit eingeführt. Die Nadel trug an der Stelle, an welcher sie in der Stichöffnung der Dura lag, eine Olive von Wachscolophoniummasse, und es wurde darauf geachtet, dass aus der Stichöffnung der Dura nichts ausfloss.

Es wurden in bekannten Zeiten bekannte Flüssigkeitsmengen eingetrieben und der Subarachnoidealdruck sowie sein Absinken nach der Beendigung der Injection mit Zeitangabe notirt.

Der normale Subarachnoidealdruck des Thieres schwankte zwischen 110 und 140 mm Wasser. Der Hund war in Curarenarkose, Hirndruckerscheinungen (Pulsverlangsamung) traten niemals ein. 3 h. 52 m. wurde das Thier durch Aussetzen der künstlichen Respiration getödtet, der Subarachnoidealraum enthielt 21 ccm Cerebrospinalflüssigkeit (durch Ausblasen nach dem Tode bestimmt).

Man ersieht aus diesem Versuche, dass nach Eingiessung von 7 ccm resorbirbarer Flüssigkeit in den Subarachnoidealraum (1/3 des disponiblen Raumes in der Schädelrückgratshöhle) der Subarachnoidealdruck vorübergehend bis über 530 steigt, geringere Mengen

Digitized by Google

Tabelle XI.

Zeit		S.-a.-druck in mm Wasser	Zeit		S.-a.-druck in mm Wasser
2 h 31 m	Vor der Injection	110	3 h 8½ m	Injection beendet, eingeflossen 4,4 ccm	
	In 3½ Minuten eingeflossen 1,7 ccm Chlornatriumlösg. (0,8 Proc.).		3 h 10 m	. . . . .	360
			3 h 13 m	. . . . .	250
			3 h 15¼ m	. . . . .	220
2 h 35 m	Injection beendet	210	3 h 18 m	. . . . .	210
2 h 37¼ m	. . . . .	180	3 h 20 m	. . . . .	190
2 h 43 m	. . . . .	165	3 h 28 m	. . . . .	190
2 h 45 m	. . . . .	160	3 h 28½ m	Injection beginnt,	
2 h 46½ m	Inject. von 0,8 proc. Chlornatriumlösung; eingelaufen 4,5 ccm		3 h 30 m	eingeflossen 7 ccm, Injection beendet	
			3 h 31½ m	. . . . .	530
			3 h 32 m	. . . . .	360
			3 h 34 m	. . . . .	300
2 h 47½ m	Injection beendet		3 h 35 m	Injection beginnt,	
2 h 49½ m	. . . . .	320	3 h 36 m	eingefloss. 2,4 ccm, Injection beendet	
2 h 50 m	. . . . .	280			
2 h 55 m	. . . . .	220	3 h 38 m	. . . . .	340
2 h 58½ m	. . . . .	190	3 h 43 m	. . . . .	240
3 h 4 m	. . . . .	190	3 h 46½ m	. . . . .	210
3 h 5¼ m	. . . . .	185	3 h 50 m	. . . . .	180
3 h 7 m	Injection beginnt		3 h 52 m	. . . . .	170

bringen, in gleichen Zeiträumen injicirt, geringere Drucksteigerungen hervor.

Die gleiche Menge wirkt um so stärker, je höher bereits der Subarachnoidealdruck ist. Der plötzlich gesteigerte Druck gleicht sich anfangs, d. h. bis herab zu ungefähr 200—250 mm Wasser schnell, dann bis zu 200 (der Grenze des normalen Subarachnoidealdruckes) erheblich langsamer und noch weiter bis zu dem vor der Injection bestehenden Drucke sehr langsam aus. Es vergehen immerhin 10 Minuten, bis der auf 350 oder mehr gesteigerte Druck wieder die Grenzen der Norm 200 erreicht.

Die Ausgleichung erfolgt durch Ausdehnung des Subarachnoidealraumes und durch Resorption von Cerebrospinalflüssigkeit.

Dass der Subarachnoidealraum ausdehnbar ist, kann kaum zweifelhaft sein. Wir stimmen Althann, v. Bergmann und den anderen Autoren, die auf die Nachgiebigkeit der Wandungen der Rückenmarkshöhle grossen Werth legen, durchaus bei, doch haben wir oben (S. 289) auseinandergesetzt, dass bei plötzlich sich geltend machender Raumbeschränkung die Erweiterungsfähigkeit nicht sehr weit geht. Allerdings fanden wir bei Thieren, die während des Lebens Cerebrospinalflüssigkeit abgesondert hatten, die

Digitized by Google

Menge des nach dem Tode gelieferten Liquor cerebrospinalis erheblich bis zur Hälfte kleiner als bei gleich grossen, welche unter normalem, oder gar abnorm hohem Subarachnoidealdruck verstorben waren. Da in beiden Fällen der Subarachnoidealraum ganz und gar von Cerebrospinalflüssigkeit erfüllt war, so beweist dies, dass sein Rauminhalt erheblich wechseln kann, d. h. dass er ausdehnbar ist. Indessen ist dies Ergebniss für physiologische und pathologische Vorgänge keineswegs ohne Weiteres zu verwerthen, denn der Unterschied im Füllungszustande des Subarachnoidealraumes bei diesen verschiedenen Hunden kann ganz allein dadurch bedingt gewesen sein, dass bei denen der ersten Kategorie der Subarachnoidealraum infolge der vorgängigen Secretion abnorm wenig Flüssigkeit enthielt. Die Frage, um welche es sich hier für die Pathologie handelt, ist aber die: Welcher Ausdehnung über jenen normalen Füllungszustand hinaus ist der Subarachnoidealraum fähig?

Es ist sehr wahrscheinlich, wie Bergmann schon hervorhob, dass die Ausdehnbarkeit des Subarachnoidealraumes bis zu einer gewissen Grenze leichter von Statten geht, über dieselbe hinaus aber sehr gering ist; dies scheint aus folgenden Versuchen sogar bestimmt hervorzugehen.

Wenn man einem Hunde unter einem bestimmten Drucke, der natürlich höher sein muss wie der Subarachnoidealdruck, Kochsalzlösung in den Subarachnoidealraum einfliessen lässt, geht das Einfliessen während der ersten Minute schneller von Statten als später, nachdem die gleichmässige Resorption begonnen hat. Man darf ohne Zweifel annehmen, dass das zunächst schnell einfliessende Quantum zur Ausfüllung des Subarachnoidealraumes dient und das Maass giebt, um welches dieser bei dem gesetzten höheren Druck erweitert werden kann. Wir sahen, wenn kurz vorher der Katheter eingebunden, also infolge des dabei stattgehabten Verlustes von Cerebrospinalflüssigkeit der Subarachnoidealdruck niedrig war, bei einem Hunde von 16 Kilo unter einem Druck von 280 mm Wasser 3 ccm, bei einem von 22 Kilo, 200 mm Wasserdruck 2,6 ccm in der 1. Minute hineinströmen. War aber der Subarachnoidealraum bereits unter einem höheren Druck gefüllt, dann fällt die Ausdehnung desselben — auf dieselbe Weise gemessen — sehr gering aus. Es floss zur Füllung ein bei einem Hunde von 22 Kilo und bei Steigerung des Injectionsdruckes von 250 auf 350 Wasser 0,6 ccm, bei einem Hunde von 12 Kilo und Steigerung des Druckes von 320 auf 450 Wasser 1,0 ccm.

Das kann nicht zweifelhaft sein, dass Erhöhungen des Subarachnoidealdruckes durch raumbeschränkende kleinere Blut-

Digitized by Google

ergüsse, welche nicht mit Störungen der Secretion oder der Resorption des Liquor cerebrospinalis complicirt sind, bald (d. h. im Verlauf von 10 Minuten oder etwas längerer Zeit) ausgeglichen werden und zwar hauptsächlich durch Resorption von Cerebrospinalflüssigkeit. Sie werden deshalb zu indirecten Hirndrucksymptomen überhaupt nicht führen. War aber die Steigerung des Subarachnoidealdruckes so bedeutend, dass sie zu directen Hirndrucksymptomen führte, so werden diese von entsprechend kurzer Dauer sein, doch können sie noch einige Zeit andauern, wenn auch der Subarachnoidealdruck schon erheblich gesunken ist, scil. unter die Höhe, welche er erreichen musste, um jene hervorzurufen. Naunyn und Schreiber haben dies gezeigt (l. c. S. 24); sie fanden, dass, wenn der Subarachnoidealdruck z. B. auf 110 mm Hg gesteigert werden musste, um directe Hirndrucksymptome hervorzurufen, ein unmittelbar danach angeschlossener Druck von 60 mm Hg genügte, um den manifesten Hirndruck noch einige Zeit aufrecht zu erhalten.

Die Symptome und der Leichenbefund bei der Apoplexia sanguinea stimmen im Allgemeinen mit dem hier Entwickelten überein. In der Leiche wird bei frischen Blutergüssen das Gehirn trocken, die Menge des Liquor cerebrospinalis gewöhnlich vermindert gefunden, d. h. es ist die durch den Bluterguss gesetzte Raumbeschränkung durch Resorption von Liquor cerebrospinalis ausgeglichen.

Die eigentlichen (directen) Hirndrucksymptome, Bewusstlosigkeit, Pulsverlangsamung u. s. w., treten ferner bei kleinen Blutergüssen in der That gewöhnlich nur vorübergehend auf.[1]) Die Stauungspapille ist bei kleineren Blutergüssen sehr selten und nicht vom Hirndruck abhängig.

Kleinere Tumoren (Neubildungen) brauchen durch Uebertragung überhaupt keine Steigerung des Subarachnoidealdruckes — also keinen (allgemeinen) Hirndruck zu machen; denn sie wachsen langsam und die durch sie allmählich gesetzte Raumbeschränkung kann in jedem Moment sofort durch Resorption von Cerebrospinalflüssigkeit ausgeglichen werden. Dennoch sind fast ausnahmslos bei ihnen die Erscheinungen dauernden Hirndruckes vorhanden; die Stauungspapille, das sicherste der indirecten Hirndrucksymptome[2]), fehlt selten, bei den kleineren, wie bei den grösseren Hirngeschwülsten.

Es beruht dies, wie die Obductionsbefunde wahrscheinlich machen,

1) Diese Symptome sind übrigens bei der Apoplexia sanguinea nicht eindeutig, denn die Wirkung des Hirntrauma wird, wie Wernicke sehr richtig auseinandersetzt, nicht nur durch den Hirndruck vermittelt.

2) Vgl. Leber, Stauungspapille in Gräfe-Saemisch's Sammelwerke.

Digitized by Google

darauf, dass der Tumor gewöhnlich von einem mehr oder minder bedeutenden Hydrocephalus begleitet ist.[1]) In manchen Fällen ist dieser recht bedeutend, und fast immer findet man die Ventrikel erweitert, die Menge des Liquor cerebrospinalis vermehrt; letztere müsste aber vermindert sein, um die Raumbeschränkung auszugleichen.

Mit den Ursachen dieses den Tumor begleitenden Hydrocephalus haben wir uns hier nicht zu beschäftigen, doch mag darauf hingewiesen werden, dass ja auch bei Neubildungen auf serösen Häuten sich Hydrops der betreffenden serösen Höhle findet, so Ascites bei Neubildung des Peritoneum, Hydrops pleurae bei Neubildungen auf der Pleura u. s. w. Daran kann kein Zweifel sein, dass jener Hydrocephalus ebenso wie diese Ergüsse auf Störungen des normalen Verhältnisses zwischen Resorption und Secretion beruht.

d) Vom Hirndruck durchaus zu trennen ist die Hirnerschütterung, Commotio cerebri, Duret's Choc encephalorhachidien. Koch und Filehne's[2]) Versuche haben gelehrt, dass eine Reihe sich schnell folgender schwacher Schläge auf den Schädel, bei welchen jede directe Druckwirkung ausgeschlossen ist, die Erscheinungen der Commotion so gut wie ein einmaliger starker Schlag hervorrufen.

Auch haben Koch und Filehne gezeigt, dass wenigstens bei Fröschen ganz sicher Commotionserscheinungen am blutleeren Gehirne auftreten können und dass sie hier also mit Störungen der Blutcirculation nichts zu thun haben.

Viele der Experimente, welche zur Erforschung des Hirndruckes angestellt sind, waren mit Chocerscheinungen complicirt. So alle die Erscheinungen, in welchen gerinnende Massen unter hohem Drucke und schnell injicirt wurden. Denn die injicirte Masse kann sich nicht frei ausbreiten und es kommt daher der hohe Injectionsdruck plötzlich in seiner ganzen Gewalt zur Wirkung.

e) Die Symptome des Hirndruckes selbst haben wir in directe und indirecte Hirndrucksymptome unterschieden. Von diesen ist es nur für die directen erwiesen, dass sie auf Hirnanämie durch Compression der Capillaren beruhen. Diese Hirnanämie ist (vgl. darüber Naunyn und Schreiber S. 59) kein Vorgang, welcher allmählich bei geringerem Subarachnoidealdrucke beginnt und mit dem Steigen dieses wächst, sondern sie tritt überhaupt erst ein, wenn der Subarachnoidealdruck eine bestimmte Höhe, annähernd die des Carotisdruckes, erreicht hat. Bis dahin hält das Blut sich seinen Weg

1) Annuske, Neuritis optica bei Tumor cerebri. Gräfe's Archiv. 19. Bd.
2) Langenbeck's Archiv. XVII. Bd.

Digitized by Google

durch die Capillaren offen, indem der Druck in diesen mehr und mehr steigt. Erst wenn der Druck in ihnen soweit gestiegen ist, als er überhaupt steigen kann, d. h. bis annähernd zum Carotisdruck (vgl. Naunyn und Schreiber), erfolgt die Compression und mit ihr wird der Hirndruck manifest.

Ist die Compression der Capillaren und damit die Hirnanämie einmal zu Stande gekommen, so wird sie häufig sofort tödtlich und sie würde es unter allen Umständen werden, wenn nicht gleichzeitig eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes und bald als ganz eigenthümliche Erscheinung des Hirndruckes die von Naunyn und Schreiber beschriebenen hohen Blutdruckwellen auftreten würden. In diesen Wellen steigt der Blutdruck gewaltig an, so dass er dann vorübergehend, d. h. auf dem Gipfel der Wellen, selbst einen sehr hohen Subarachnoidealdruck überwinden kann.

So kann der manifeste Hirndruck noch eine Anzahl von Stunden ertragen werden, länger nicht, da das Herz schliesslich erlahmt.

Wir mussten dies hier ausführlich aus der Naunyn-Schreiber'schen Arbeit wiederholen, weil es scheint [1]), dass die Auseinandersetzungen von Naunyn und Schreiber über diesen Punkt nicht genügende Beachtung gefunden haben.

Für die indirecten Hirndrucksymptome ist die Ursache nicht in Hirnanämie durch Capillarcompression zu suchen, denn sie treten, wie Quincke's oben citirte Beobachtung und Schultén's Versuche für die Stauungspapille zeigen, schon bei Subarachnoidealdrücken von 40—60 mm Hg auf, welche also viel zu niedrig sind, um Capillarcompression zu erzeugen.

Sie dürften vielmehr durch Blut- und Lymphstauungen vermittelt werden. Denn es ist kein Zweifel, dass diese niedrigen Subarachnoidealdrücke bereits durch Belastung der Venen den Abfluss des Blutes aus den Capillaren erschweren und eine Ueberfüllung dieser

---

1) Vgl. Schultén. Ich kann mir die in Schultén's ausgezeichneter Arbeit öfters wiederkehrende Bemerkung des Sinnes: Wir (Schreiber und ich) hätten die Beziehungen zwischen „Blutdruck und Hirndruck zu wenig beachtet" schwer erklären.

Das hier im Text Ausgeführte, was sich an mehreren Stellen unserer (Naunyn und Schreiber's) Arbeit bereits gesagt findet (S. 60 u. 67) beweist wohl, dass wir sie nicht unterschätzt haben. Es wird mich freuen, wenn Herr Schultén dem, was wir über die Beziehungen vom Blutdruck zum Hirndruck und umgekehrt kennen gelehrt haben, wesentlich Neues hinzugefügt haben wird; das, was er resumirend S. 949 u. 950 seiner Arbeit hierüber sagt, ist in unserer (Naunyn und Schreiber's) Arbeit bereits deutlich ausgesprochen und begründet.

Naunyn.

Digitized by Google

und der feineren Venen zu Wege bringen. Schultén konnte dies am Augenhintergrunde bei Kaninchen beobachten.

Grashey hat an einem die Circulation im Hirn nachahmenden Modelle[1]) demonstrirt, dass in demselben Steigerungen des Subarachnoidealdruckes die Blutcirculation durch Wirbelbildungen in den Blutgefässen verlangsamten.

Auch scheint es uns unzweifelhaft, dass selbst, unabhängig von der Beeinträchtigung des Blutkreislaufes, die Ernährung des Hirns durch den dauernd gesteigerten Subarachnoidealdruck gestört werden muss; denn die Ernährung eines Organes setzt nicht nur einen regelrechten Blutstrom durch dasselbe voraus, sondern auch einen normalen Saftstrom von den Blutgefässen nach den Lymphgefässen. Wir meinen, es muss auch dieser letztere und mit ihm die Ernährung des Centralnervensystems durch den erhöhten Subarachnoidealdruck gestört werden.

Diese Unterscheidung zwischen directen und indirecten Hirndrucksymptomen scheint uns klinisch einstweilen am besten bei den Hirntumoren durchführbar. Die beim Hirntumor dauernd bestehende Steigerung des Subarachnoidealdruckes macht sich durch die indirecten Hirndrucksymptome (deren augenscheinlichstes die Neuroretinitis optica) genügend bemerklich, daneben treten oft anfallsweise Steigerungen des Hirndruckes zu directen Hirndrucksymptomen ein, welche entweder schnell tödtlich werden oder vorübergehen. Nur diese anfallsweisen Steigerungen des Hirndruckes beruhen auf Hirnanämie durch Capillarcompression.

Zu ihrer Erklärung hat man seit Althann's und v. Bergmann's Arbeiten Schwankungen des Blutdruckes in den Hirnarterien herangezogen. Gewiss mit Recht, denn oft lässt vor Allem die Plötzlichkeit im Auftreten dieser Anfälle, ihr gelegentlich schnelles Vorübergehen sich schwer anders erklären, wenn man auch zugeben kann, dass sie in einzelnen Fällen durch plötzliche Steigerung des den Tumor begleitenden Hydrocephalus oder durch eine Schwellung des Tumors hervorgerufen werden. Naunyn und Schreiber haben direct gezeigt, dass im Gegensatz zur gewöhnlich verbreiteten Meinung plötzliche Erniedrigung des Blutdruckes in den Gefässen am sichersten diese Anfälle hervorruft. Schultén hat dies bestätigt (l. c. S. 949).

Es ist dies auch ohne Weiteres klar, denn wenn bei einem Subarachnoidealdruck von z. B. 70 mm Hg der Hirndruck nur deshalb

1) Tageblatt der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. 1885. S. 253.

Digitized by Google

latent bleibt, weil die Capillaren durch den höheren Carotisdruck, z. B. von 150 mm, offen erhalten werden, so muss er manifest werden, wenn letzterer plötzlich bis 70 mm oder darunter sinkt.

Naunyn und Schreiber haben sich hierüber sehr eingehend geäussert; wir kommen noch einmal darauf zurück, weil wir im Laufe unserer Untersuchungen Beobachtungen machten, die dafür sprechen, dass auch Steigerung des Blutdruckes in den Hirngefässen Anfälle manifesten Hirndruckes auszulösen im Stande ist. Zwar stellt sich heraus, dass dieselben nicht eindeutig sind, und wir geben sie deshalb mit aller Reserve, doch halten wir uns für verpflichtet, diese Beobachtungen hier eingehend zu besprechen, da vielleicht eine wenigstens theilweise Bestätigung einer Althann-Bergmann'schen Ansicht in ihnen liegt.

Wenn man bei einem curaresirten Hunde durch Compression der Aorta thoracica descendens nahe über dem Zwerchfell eine plötzliche Blutdrucksteigerung (in der Carotis 40—60 oder auch mehr mm Hg) hervorruft, so stellt sich nicht selten eine ganz erhebliche Pulsverlangsamung, z. B. von 50 auf 30, von 40 auf 21, in der Zeiteinheit ein; mit dem Eintritt dieser Verlangsamung nimmt die Pulswelle den Charakter des Vaguspulses an — kurz Zeichen einer intensiven Vagusreizung. Diese geht meist schnell vorüber, nach etwa $^1/_2$ Minute ist die Pulsfrequenz wieder normal.

Wir fanden zuerst diese Erscheinung da, wo die Aortencompression bei einer schon bestehenden Steigerung des Subarachnoidealdruckes von 300—400 mm Wasser ausgeübt wurde.

Es lag nahe, in dieser Vagusreizung den Ausdruck eines vorübergehenden Hirndruckes zu sehen. Die Blutdrucksteigerung führt zu einer Steigerung des subarachnoidealen Druckes; es wäre denkbar, dass letzterer in der Schädelhöhle vorübergehend eine sehr viel grössere Höhe erreicht, als die Messung an der Cauda equina in unseren Versuchen zeigte (vgl. S. 271), und vorübergehend gross genug wird, um die Venen und Capillaren zu comprimiren. Die anfangs bedeutende Drucksteigerung im Subarachnoidealraum mindert sich schnell, auch hebt sich der Blutdruck in den Capillaren, sowie der Abfluss aus denselben versperrt wird, und es geht deshalb das Phänomen flüchtig vorüber.

Für diese Auffassung des Vorganges spricht eine weitere Beobachtung. Bei einem Hunde wurde die Compression der Aorta ganz vorübergehend ausgeführt; unmittelbar, nachdem der Blutdruck durch die Compression der Aorta in die Höhe getrieben war, wurde die Compression aufgehoben und es folgte der steile Abfall desselben,

Digitized by Google

der bei Aufhebung der Aortencompression stets eintritt. Diesem Abfall des Blutdruckes sieht man wohl gelegentlich vorübergehende geringe Pulsverlangsamung (Vagusreizung?) folgen, doch hier wurde die Vagusreizung sehr bedeutend, es trat eine über 2 Minuten anhaltende Pulsverlangsamung von 30 auf 10 (in 10 Secunden) ein, welche erst wich, nachdem der Blutdruck bereits wieder erheblich gestiegen war. Man kann diese Beobachtung so erklären: Es hält hier das Uebergewicht des Subarachnoidealdruckes über den Druck in den Capillaren (die Compression dieser durch jenen) länger an, weil gerade mit oder unmittelbar nach dem Eintreten der Steigerung des Subarachnoidealdruckes der Blutdruck sinkt.

Bei der Fortführung der Untersuchung hat sich nichts ergeben, was diese hier gegebene Erklärung des Phänomens sicherstellt, vielmehr spricht die später von uns gefundene Thatsache, dass diese Wirkung der Blutdrucksteigerung keineswegs nur da eintritt, wo der Subarachnoidealdruck bereits erfolgt ist, sondern auch bei normalem Subarachnoidealdruck gegen die selber gegebene Erklärung. Auch liess sich durchaus nicht feststellen, dass die Pulsverlangsamung nach Compression der Aorta bei höherem Subarachnoidealdruck stärker als bei niedrigem ausfällt. Auch hat Bernstein (Centralblatt für med. Wissenschaften. 1867) und hat Knoll (Wiener Akademieberichte. 66. Bd.) gezeigt, dass Aortencompression gelegentlich zu Erscheinungen von Vagusreizung, welche nicht auf Hirndruck zu beziehen sind, führt. Sollte es sich aber bei der infolge der Blutdrucksteigerung auftretenden Pulsverlangsamung wirklich um Anfälle von Hirndruck handeln, so sind diese so bedingten jedenfalls sehr vorübergehend.

Dem gegenüber ist die Möglichkeit, durch Blutdruckerniedrigung bis dahin latenten Hirndruck manifest zu machen, sicher erwiesen.

Diese Hirndruckanfälle, welche dadurch erzeugt werden, dass bei gleichbleibendem Subarachnoidealdruck der Blutdruck in den Hirnarterien erniedrigt wird, unterscheiden sich durch nichts von denen, welche durch Steigerung des Subarachnoidealdruckes erzielt werden können.

Mit Rücksicht auf die Therapie muss dies sehr betont werden. Die Aufgabe dieser wird, den eigentlichen Anfällen schweren manifesten Hirndruckes gegenüber, immer die bleiben: durch Steigerung des arteriellen Blutdruckes womöglich den Blutstrom durch die Hirncapillaren frei zu machen, nicht etwa den Blutdruck durch den Aderlass oder Aehnliches herabzusetzen.

Königsberg i. Pr., October 1886.

Digitized by Google

XIV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

8. Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe.

Dritte Mittheilung.

Von

F. Hofmeister.

(Hierzu Taf. V.)

Die Vermehrung der Lymphzellen als Function der Ernährung.

Frühere Beobachtungen und Betrachtungen haben mich zu dem Schlusse geführt, dass beim Fleischfresser die Aufnahme bestimmter Nährstoffe durch die Darmschleimhaut rasch zur Assimilation eines Theiles derselben führt, dass ferner als hierbei thätige Elemente einerseits die das Darmrohr auskleidenden Epithelien, andererseits die das adenoide Gewebe der Schleimhaut erfüllenden Lymphzellen in Frage kommen. Im Anschluss an die zuletzt mitgetheilten histologischen Untersuchungen[1]) habe ich zunächst zu erfahren gesucht, ob etwa die Aenderung der Ernährungsverhältnisse morphologische Veränderungen in der Schleimhaut nach sich zieht, welche einen Schluss auf die Natur der betheiligten Elemente gestatteten. Die reichliche Aufnahme von Nährstoffen durch Zellen kann an diesen unter besonders günstigen Verhältnissen durch Auftreten morphologisch und chemisch genügend charakterisirter Zelleinschlüsse (Glykogen, Fett) sichtbar werden. Sieht man von diesem speciellen Fall, den ich vorläufig nicht weiter zu erörtern gedenke, ab, so kann weiter die erfolgte Aufnahme in einer Vergrösserung des Volumens der Zellen bei unveränderter Zahl derselben, oder aber in einer zahlenmässigen Vermehrung bei ungeändertem Volumen zum Ausdruck kommen. Im ersteren Fall würde sich eine dahin gerichtete mikroskopische Untersuchung kaum als erfolgreich erweisen, da die etwa auftretenden Grössendifferenzen nur in den extremsten Fällen genügend

1) Dieses Archiv. XX. Bd. S. 291.

Digitized by Google

sicher zu stellen wären. Eher lässt sich eine Vermehrung der Zahl der Zellen mit Sicherheit erkennen, nur ist in diesem Fall der Nachweis nothwendig, dass die gefundene Vermehrung nicht etwa Folge einer Zufuhr fertiger Elemente von auswärts ist.

1. Veränderung der Zahl der Lymphzellen in der Darmschleimhaut unter dem Einfluss der Ernährung.

Ich habe meine einschlägigen Untersuchungen zum grössten Theil an Katzen angestellt. Bei einer Reihe von Versuchen wurden je zwei Thiere von möglichst gleichem Alter, Wuchs und Ernährungszustand ausgesucht, das eine regelmässig mit reichlichem, vorwiegend aus Fleisch bestehendem Futter versehen, das andere durch einige Tage (1—6) ohne Nahrung belassen. Nach Ablauf der in Aussicht genommenen Frist wurden beide Katzen durch Chloroform getödtet, der Darmtract wurde in Alkohol gebracht und nach gelungener Härtung an Schnitten von den wichtigsten Stellen, Antrum pylori, Duodenum, Mitte und Ende des Dünndarms, Wurmfortsatz und Dickdarm, mikroskopisch durchmustert. Solcher Doppelversuche habe ich vier durchgeführt. Ausserdem habe ich den Darm von 8 anderen Katzen in verschiedenen Stadien der Verdauung, sowie nach kürzerem oder längerem Hungern (bis zu 17 Tagen), endlich den Darm von 6 theils hungernden, theils gefütterten Hunden in gleicher Weise untersucht, nur dass ich mich hier zur Härtung zumeist der Flemming'schen Chrom-Osmium-Essigsäuremischung bediente.

Das Ergebniss dieser vergleichenden Versuche lässt sich dahin zusammenfassen, dass ein Einfluss der Ernährung auf die Zahl der Epithelien des Darms, wenn man von vorgeschrittener Inanition absieht, nicht erkennbar ist, während er sich in der Zahl der Lymphzellen des adenoiden Gewebes deutlich nachweisen lässt. Wie ich bereits vor einigen Jahren[1]) in Kürze mitgetheilt habe, ist das letztere bei verdauenden Thieren reicher an Lymphzellen als bei Hungerthieren. Dieser Ausspruch ist nach meinen seitherigen Erfahrungen dahin zu erweitern, dass der Zellenreichthum des adenoiden Gewebes nicht blos abhängt von dem augenblicklichen Stand der Verdauungsthätigkeit, sondern auch vom allgemeinen Ernährungszustand, oder, anders ausgedrückt, nicht blos von der Nahrungsaufnahme des letzten Tages, sondern auch von jener der vorhergehenden Tage und Wochen.

Die Unterschiede im Zellenreichthum des adenoiden Gewebes

1) Zeitschrift für physiologische Chemie. V. Bd. S. 150.

Digitized by Google

sind daher sehr augenfällig, wenn gut genährte und überdies in Verdauung befindliche Thiere schlecht genährten, nüchternen gegenübergestellt werden; sie sind schwächer ausgesprochen, doch deutlich erkennbar, wenn Thiere von gleichem Ernährungszustand verglichen werden, von denen das eine in voller Verdauungsthätigkeit sich befindet, das andere hungert; sie sind jedoch nicht mehr mit Sicherheit festzustellen, wenn man gut genährte, zur Zeit aber nüchterne Individuen mit schlecht genährten, vor einigen Stunden reichlich gefütterten in Parallele bringt, und es ist dann schwer zu sagen, welches Moment für die Dichtigkeit der Zelleninfiltration mehr ins Gewicht fällt, die augenblicklich bestehende Verdauungsthätigkeit oder der allgemeine Ernährungszustand.

Ueberdies machen sich die nutritiven Aenderungen nicht in allen Theilen des Darmkanales gleichmässig geltend. Der Einfluss der Verdauung, der im Gange befindlichen Resorption, macht sich am deutlichsten im Magen und den obersten Theilen des Dünndarmes bemerkbar, während der Einfluss des Ernährungszustandes alle Theile des Darmtractes in etwa gleichem Maasse zu treffen scheint. Nachstehend will ich es versuchen, die wichtigsten Verschiedenheiten, die mir bei Untersuchung der verschiedenen Präparate aufgestossen sind, in Kürze hervorzuheben.

Im Magen ist die subglanduläre Schicht des adenoiden Gewebes bei hungernden Thieren schmäler und viel zellenärmer als bei verdauenden Thieren. Das fibrilläre Gewebe, welches die Grundschicht der Schleimhaut mit ihrem bindegewebigen Gerüste verknüpft, und das bei verdauenden Thieren oft durch die Lymphzellenanhäufung ganz verdeckt wird, tritt ungewöhnlich deutlich zu Tage. Sind Lymphknötchen (Follikel) vorhanden, so erscheinen sie beim hungernden Thier schmal, wie abgemagert, gegen die Schleimhautfläche zu auffällig verschmälert, von deutlich verringertem Zellenvorrath, während die Lymphknötchen verdauender Thiere breitovale oder kugelige Gestalt zeigen und strotzend von Zellen erfüllt sind. Die nächste Umgebung der Knötchen erweist sich ferner bei verdauenden Thieren stets reich von Lymphzellen durchsetzt; in manchen Fällen ist deutliche Füllung der abführenden Lymphgefässe mit Lymphzellen vorhanden. Figur 1 und 3 (Taf. V) stellen Follikel von einem reichlich gefütterten und einem nüchternen Thiere dar. Figur 1 zeigt die hier besonders stark ausgesprochene Erfüllung der Lymphgefässe durch Lymphzellen in der Umgebung des Follikels, Figur 2 ein paar Maschen des Lymphgefässnetzes, wie sie im Flächenschnitt in der Nähe eines anderen Knötchens angetroffen wurden. In an-

Digitized by Google

deren Präparaten konnte der Zusammenhang der prall mit Zellen erfüllten, drehrunden Stränge mit in der Submucosa verlaufenden Lymphgefässen sichergestellt werden. Bei hungernden Thieren kommt Aehnliches auch nicht andeutungsweise zur Beobachtung; das adenoide Gewebe in der Umgebung des Knötchens enthält spärliche Zellen und ist von klaffenden leeren Lymphspalten durchsetzt.

Dünndarm. Die Verschiedenheiten im Verhalten des adenoiden Gewebes bei hungernden und verdauenden Thieren, welche, wie bereits erwähnt, in den oberen Darmpartien stärker ausgesprochen zu sein pflegen, äussern sich hier vorzugsweise in einem reichlicheren Lymphzellengehalt des Zottenparenchyms, des subvillären und interglandulären, weniger des subglandulären Gewebes. Dem entsprechend erscheinen ceteris paribus die Zotten breiter, die Lieberkühn'schen Drüsen durch dichte Zellenanhäufungen auseinandergedrängt, die unterhalb der Zottenbasis gelegenen, durch Auseinanderweichen der Drüsen gebildeten subvillären Räume dicht von massenhaften Lymphzellen erfüllt. Bei hungernden Thieren sind dem entsprechend die Zotten kürzer oder schmäler, zellenärmer, die Drüsen liegen dichter aneinander, die subvillären Räume weisen faseriges, spärlich von Lymphzellen durchsetztes Gewebe auf, und sind diese Veränderungen um so auffälliger, je länger der Hungerzustand gedauert hatte. Die angedeuteten Unterschiede lassen sich an Flächen- wie an Querschnitten der Schleimhaut leicht erkennen.

Was das Verhalten der Lymphknoten im Duodenum anbelangt, so sind mir solitäre Follikel blos bei zwei Thieren aufgestossen; in beiden Fällen handelte es sich um verdauende Thiere, so dass ein Vergleich mit Hungerthieren in dieser Richtung nicht möglich war. Vielleicht dass eine stärkere Füllung der Knötchen ihr Auffinden bei gefütterten Thieren erleichtert. Figur 4 (Taf. V) giebt ein Bild von einem Darmfollikel, welcher seinen Sitz, ähnlich wie jene der Peyer'schen Haufen, in der Submucosa hat. Bei einem anderen Thiere hatten die Duodenalfollikel ihre Lage in einer Lücke der Grundschicht und der Muscularis mucosae, eine Anordnung, welche den Uebergang von den ganz in der Schleimhaut gelegenen Follikeln des Magens zu den grösstentheils in die Submucosa herabgestiegenen Knötchen der Peyer'schen Haufen vermittelt.

In Betreff der Schleimhautgebilde des Jejunums und Ileums äussert sich der Einfluss der Nahrungsentziehung am deutlichsten an den Lymphknoten der Peyer'schen Haufen. Bei mehrtägiger Abstinenz ist er dem Auge schon makroskopisch erkennbar. Bei gut genährten und verdauenden Thieren stellen die Follikel dicht neben-

Digitized by Google

einanderstehende, mehr oder weniger über die Schleimhautfläche hervortretende und in dieser gut kenntliche Bildungen dar. Beim Hungerthier sind sie in die Submucosa zurückgesunken, von der übrigen Schleimhaut kaum zu unterscheiden.[1]) Entfernt man die Muscularis über einer Plaque, so dass die Unterseite der Follikel blossgelegt ist, so erscheinen dieselben beim gefütterten Thier von grauliche Farbe und glasiger Beschaffenheit, sticht man sie mit einer feinen Nadel an, so tritt aus ihnen eine relativ reichliche Menge einer zellenreichen, hell milchigen Flüssigkeit hervor. Beim Hungerthier sind bei gleicher Betrachtung die stark verkleinerten Follikel durch weisse, mehr oder minder breite Grenzschichten von einander geschieden, so dass die Plaque ein weissnetziges Ansehen besitzt. Beim Anstechen gelingt es nur mit Schwierigkeit, etwas wässrige, spärliche Lymphzellen enthaltende Flüssigkeit zu gewinnen.

Bei mikroskopischer Untersuchung findet man, dass die an Hungerthieren beobachteten Veränderungen auf eine sehr beträchtliche Verminderung des zelligen Follikelinhaltes zurückzuführen sind. Die einzelnen Knötchen sind (vgl. Fig. 8 auf Taf. V) schmal, wie zusammengefallen, die Zelleninfiltration, welche sie sonst umgiebt, fehlt, die Räume zwischen ihnen erscheinen ganz ungewöhnlich breit und sind von lockerem, gewöhnlichem Bindegewebe eingenommen. Der zottenförmige Fortsatz des Knötchens, die Follikelzotte, nimmt an dieser Abmagerung in geringerem Maasse Theil. Regelmässig findet man die Lieberkühn'schen Drüsen in ihrer Nähe in zur Schleimhautfläche senkrechter Stellung, während dieselben bei gefütterten Thieren seitlich verschoben und gegeneinandergedrängt erscheinen.

Die am Dickdarm zu beobachtenden nutritiven Veränderungen schliessen sich im Ganzen jenen des Dünndarmes an, doch lassen sie sich wegen der geringen Regelmässigkeit in der Vertheilung des adenoiden Gewebes viel schwieriger beurtheilen. Bei dauernder Abstinenz ist übrigens auch hier eine Verminderung des Lymphzellengehaltes, besonders in den Follikeln des Wurmfortsatzes, nicht zu verkennen.

---

1) Wie ich an anderer Stelle hervorgehoben habe, ist der Sitz der Peyerschen Haufen ein sehr wechselnder. Nur der unmittelbar oberhalb der Ileocöcalklappe liegende Haufen ist stets leicht aufzufinden und zeichnet sich überdies durch die Constanz seiner Gestalt und seiner Flächenausbreitung vor allen anderen aus. Da man bei Hungerthieren in die Lage kommen kann, in der Schleimhautfläche überhaupt keinen Haufen zu erkennen, so habe ich die Regelmässigkeit dieses Vorkommens für den Vergleich von hungerndem und gefüttertem Thier mit Vorliebe benutzt.

Digitized by Google

Die eben mitgetheilten Beobachtungen über Ernährungsveränderungen des adenoiden Gewebes sind insofern nicht die ersten, als bereits vor Jahren bei Gelegenheit andere Ziele verfolgender Untersuchungen die Abhängigkeit des Lymphzellenreichthums vom Stande der Ernährung bemerkt worden ist. So haben namentlich Heidenhain[1]) und Ebstein[2]) bei Mittheilung ihrer Untersuchungen über die Drüsen der Magenschleimhaut hervorgehoben, dass das Gewebe zwischen den Lab- und Pylorusdrüsen bei verdauenden Hunden im Durchschnitt reichlicher von Lymphzellen durchsetzt ist als bei hungernden.

2. Ueber die Herkunft der in der Darmschleimhaut vorfindlichen Lymphzellen.

In einer früheren Mittheilung[3]) habe ich mich dahin ausgesprochen, dass die Lymphzellen in der Darmschleimhaut in solcher Zahl und Anordnung vorhanden sind, dass eine Aufnahme und Assimilation von Nährstoffen durch dieselben im grössten Umfange möglich und im Hinblick auf die gegebenen anatomischen Einrichtungen sogar wahrscheinlich ist. Die eben mitgetheilten Beobachtungen, wonach der Gehalt der Schleimhaut an Lymphzellen eine Beziehung zur Ernährung erkennen lässt, sind weiter geeignet, diesen Wahrscheinlichkeitsschluss zu stützen, doch nur, falls sich nachweisen lässt, dass die beobachtete Vermehrung und Verminderung der Lymphzellen von vermehrter oder verminderter Anbildung derselben abhängt.

Dass der Zellenreichthum des adenoiden Gewebes durch geeignete Fütterung gesteigert wird, lässt sich nämlich in zweifacher Weise deuten. Man kann einmal annehmen, dass die reichlichere Zufuhr von Blut zum Darm während der Verdauungsthätigkeit zur Auswanderung farbloser Blutkörperchen und so zur Vermehrung der bereits vorhandenen Lymphelemente Veranlassung giebt. Man kann aber auch vermuthen, dass unter dem Einfluss der im Gang befindlichen Resorption die vorhandenen Lymphzellen zu einer ungewöhnlich lebhaften Vermehrung befähigt werden. Nur in letzterem Fall ist die Möglichkeit gegeben, die Vermehrung der Lymphzellen als morphologischen Ausdruck eines erheblichen Nährstoffansatzes anzusehen.

Für die Beurtheilung dieser Alternative gaben schon die oben mitgetheilten Beobachtungen einige Anhaltspunkte. Würde die Zufuhr der Lymphzellen durch Auswanderung aus den Blutgefässen

1) Archiv für mikroskopische Anatomie. VI. Bd. S. 390.

2) Ebenda. VI. Bd. S. 531.

3) Dieses Archiv. XX. Bd. S. 301.

Digitized by Google

erfolgen, so wäre zu erwarten, dass, ähnlich wie in einem entzündlich gereizten Gewebe, die Zellen vorzugsweise in der unmittelbaren Nähe der Gefässe anzutreffen wären. Die beobachtete Infiltration entspricht in ihrer Gleichmässigkeit dieser Annahme nicht.

Ferner müssten in diesem Falle die Lymphelemente in den Gefässen und ausserhalb die gleiche Beschaffenheit haben. Nun sind, wie man besonders schön an Hämatoxylinpräparaten sieht, die Capillaren und kleinen Venen der Schleimhaut, soweit sie mit Blut gefüllt sind, auffällig reich an Lymphzellen, allein diese sind fast ausnahmslos multinucleär, während die im adenoiden Gewebe vorhandenen mit wenigen Ausnahmen einen einzigen typischen, durch sein regelmässig gebautes und gut färbbares Chromatingerüst ausgezeichneten Kern besitzen. Multinucleäre Formen finden sich im adenoiden Gewebe des Dünndarmes sehr selten, in jenem des Magens etwas häufiger, wenngleich immer noch spärlich genug. Sie zeigen hier eine Anordnung längs der Gefässe, die sich mit der Annahme einer Zuwanderung vom Blute aus in Einklang bringen lässt. Dies ist jedoch nur ein wenig belangreicher Ausnahmsfall. Für die erdrückende Mehrzahl der Lymphzellen ist eine solche Annahme unzulässig, es wäre denn, dass man die uninucleären Zellen aus zugewanderten multinucleären entstehen liesse. Diese Vermuthung hat aber weder die Beobachtung noch die Analogie für sich. Hingegen ist die entgegengesetzte Möglichkeit zuzugeben, nämlich dass die vorgefundenen multinucleären Zellen nicht aus dem Blute stammen, sondern an Ort und Stelle aus uninucleären hervorgegangen sind.

Günstiger stehen von vorneherein die Verhältnisse für die Annahme einer autochthonen Bildung der Lymphzellen. Vor Allem ist es leicht, für die folliculären Gebilde der Schleimhaut den Nachweis lebhafter Zellenneubildung zu erbringen. Für die Knötchen der Peyer'schen Haufen und des Dickdarmes hat Flemming in seiner grundlegenden Arbeit über die Zellvermehrung in den Lymphdrüsen und verwandten Organen diesen Nachweis geführt. Ich kann in dieser Beziehung einfach auf seine Angaben verweisen und möchte nur hervorheben, dass auch ich die Zahl der in den Knötchen der Peyer'schen Haufen nachweisbaren Mitosen überraschend gross gefunden habe — ich habe an einem einzigen Querschnitt bis zu 70 zählen können — sowie, dass auch mir die Existenz eines eigenen Keimcentrums zweifelhaft geblieben ist. Zwar habe ich in der Mehrzahl der Fälle in den Knötchen an Safranin- und Gentianapräparaten einen helleren Raum, umgeben von einem dunkler gefärbten Rande angetroffen, allein diese Umgrenzung war meist nur nach der

Digitized by Google

Schleimhautseite hin deutlich ausgesprochen und die Zahl der Mitosen war in dem helleren Raum keineswegs immer, wenngleich oft, grösser als in dem übrigen Gewebe des Follikels. Die Verwendung des Ausdruckes „Keimcentrum" kommt sonach in diesem Fall den Vorstellungen von dem wirklichen Verhalten kaum zu Hülfe.

In Ergänzung der Angaben von Flemming habe ich zu bemerken, dass, wie von vorneherein zu erwarten war, das Vorkommen von Mitosen sich nicht auf die Knötchen der Peyer'schen Haufen beschränkt, sondern ebenso regelmässig in den Einzelfollikeln der Magen- und Dünndarmschleimhaut, wenn auch in minder reicher Entwicklung, nachweisbar ist. Eigentliche Keimcentren sind hier ebensowenig wie dort vorhanden. In welchem Umfang die Zellenneubildung hier erfolgen kann, geht am überzeugendsten daraus hervor, dass, wie früher erwähnt, die Lymphgefässe in der nächsten Umgebung gelegentlich strotzend von Lymphzellen erfüllt gefunden werden.[1])

Obgleich die Zahl der Kerntheilungen in den Knötchenbildungen der Darmschleimhaut eine sehr bedeutende ist, so genügt sie doch nicht entfernt, das massenhafte Auftreten der Lymphzellen in jenen Partieen der Schleimhaut — und diese bilden den bei Weitem grössten Theil der Darmfläche — zu erklären, welche der Follikel entbehren. Für diese Partieen musste entweder eine Zufuhr von aussen, oder aber eine Zellenneubildung angenommen werden, die sich unabhängig von Follikeln abspielt. Der Annahme einer Einwanderung der Lymphzellen aus dem Blute stellen sich die oben angeführten Gründe entgegen. Eine Zuwanderung von den Follikeln her könnte allenfalls für die nächste Umgebung der Peyer'schen Haufen vermuthet werden, welche in der That recht zellenreich zu sein pflegt, eine allgemeinere Bedeutung könnte ihr aber nicht zukommen. Es drängt also alles zu der Annahme, dass in der Darmschleimhaut die Lymphzellenbildung auch extrafolliculär in grösserem Maasse erfolgen kann, und fortgesetzte Untersuchungen haben mich überzeugt, dass es sich in der That so verhält.

Die Untersuchungen wurden in der Art angestellt, dass in Flemming'scher Flüssigkeit gehärtete Darmstücke nach Celloidineinbettung mit dem Mikrotom in möglichst feine Schnitte zerlegt und nach

1) Man vergleiche Figur 1 und 3 (Taf. V). Dieselben stammen aus dem Jahre 1880. Ich habe später, anschliessend an diese Befunde, die keine andere Deutung als eine folliculäre Bildung der Lymphzellen zuliessen, den Versuch gemacht, Mitosen in den Follikeln nachzuweisen, was mir auch im Winter 1884—1885 völlig gelang. Eine Mittheilung darüber wurde aber durch Flemming's bald darauf erschienene, in der Methodik vollkommenere Untersuchungen überflüssig gemacht.

Digitized by Google

Färbung mit Safranin, Gentiana oder Hämatoxylin auf Lymphzellenmitosen durchmustert wurden. Um Täuschungen zu vermeiden, wurden nur solche Bilder als beweisend angesehen, deren mitotische Natur sich ausser Zweifel stellen liess. Es ist dies deshalb nothwendig, weil im Magen und Darm im Zwischengewebe, am häufigsten an der Membrana propria der Drüsen und unmittelbar unter dem Zottenepithel rundliche oder spindelige, glatte, mit Kerntinctionsmitteln, namentlich Safranin, höchst intensiv sich färbende Kerne vorkommen, welche gelegentlich den Eindruck verklebter Knäuelfiguren machen können. Bei Anwendung von Hämatoxylin ist eine derartige Täuschung weniger gut möglich, da diese Tinction an solchen Kernen die Abwesenheit eines Protoplasmamantels leicht erkennen lässt.

Eine weitere Fehlerquelle, die überdies bei keinem Färbungsverfahren zu vermeiden ist, besteht darin, dass eine oder die andere der in den Lieberkühn'schen Drüsen sehr gemeinen Mitosen scheinbar in das Zwischengewebe geräth, sei es, dass bei der Schnittführung zufällig eine einzelne mitotische Figur am äussersten Ende eines schrägen Drüsenquerschnittes ins Präparat gelangt ist, sei es, dass sie, die Membrana propria vordrängend, dem Drüsenschlauch äusserlich angelagert erscheint. Man schützt sich leicht vor Verwechselung, wenn man nur solche Fadenfiguren als dem adenoiden Gewebe angehörig ansieht, welche entweder zwischen unzweifelhaften Lymphzellen, die sich leicht an der schärferen Kerntinction von den Drüsenepithelien unterscheiden lassen, ihren Sitz haben, oder, falls sie den Lieberkühn'schen Drüsen anliegen, von diesen durch eine deutliche Membrana propria geschieden sind.

Eine dritte Fehlerquelle, die Verwechselung von zweikernigen Lymphzellen mit echten Mitosen, dürfte bei sorgfältigem Beobachten kaum je in Betracht kommen.

Berücksichtigt man diese Momente, so wird man kaum in Gefahr kommen, Mitosen zu sehen, wo keine vorhanden sind, wohl aber dürfte man so manche, selbst für stärkste Vergrösserungen unauflösbar verknäuelte Fadenfigur als zweifelhaft unberücksichtigt lassen und daher die Zahl der vorhandenen Theilungen zu niedrig ansetzen. Eine solche zu niedrige Schätzung wird noch durch einen zweiten Umstand unterstützt. Die an fixen Zellen, die Lymphzellen der Follikel miteingeschlossen, sich abspielenden Mitosen, sind meist noch in jenem Stadium erkennbar, wenn die Bildung der Tochterzellen beinahe vollendet ist, da die Stellung der beiden stark tingirten Tochterkerne zu einander und der Vergleich mit den umgebenden,

Digitized by Google

nicht in Mitose befindlichen Zellen in diesem Stadium in der Regel jeden Zweifel ausschliesst.

Bei in Theilung befindlichen Lymphzellen, welche in der Lymphe schwimmen und derselben durch die Lücken des adenoiden Gewebes zu folgen gezwungen sind, ist die mannigfachste Verschiebung der Tochterkerne gegen einander und frühzeitige Abschnürung wahrscheinlich. Es sind mir auch in der That jene besonders auffälligen Stadien der Theilung, welche in den benachbarten Krypten so reichlich vorkommen, nämlich Doppelsterne und Doppelknäuel, mit weit auseinandergerückten Fadenfiguren im adenoiden Gewebe verhältnissmässig selten vorgekommen. Dass in solcher Art die späteren Stadien der Karyokinese an den beweglichen Lymphzellen seltener zur Wahrnehmung kommen, muss weiter dazu beitragen, die Zahl der nachweisbaren ausserfolliculären Lymphzellenmitosen herabzusetzen. Trotzdem kann man bei genauer Durchsicht sehr dünner und scharf gefärbter Präparate eine erkleckliche Menge derselben in den verschiedensten Partien des adenoiden Gewebes nachweisen, am leichtesten dort, wo die Lymphzelleninfiltration überhaupt eine stärkere zu sein pflegt.

Im Magen gut genährter Katzen habe ich extrafolliculäre Mitosen sowohl im Gewebe zwischen als unter den Drüsen angetroffen; subglandulär fast nur dort, wo die Lymphzellen sich zu schlecht begrenzten Follikeln (Pseudofollikeln) angehäuft hatten; interglandulär meist vereinzelt oder nur von wenigen Zellen umgeben. Ihre Anzahl ist keine bedeutende, immerhin, namentlich in der Pylorusgegend, eine beachtenswerthe. Obgleich das adenoide Gewebe hier im Vergleich zum Dünndarm nur eine mässige Entwicklung zu erreichen pflegt, so kann man doch fast in jedem Schnitt eine oder die andere Theilungsfigur nachweisen.

Im Dünndarm habe ich sie bei passender Tinction im Zottenparenchym, im subvillären und interglandulären Gewebe gesehen, nur in der allerdings sehr schwach entwickelten subglandulären Schicht sind sie mir fast gar nicht aufgestossen. Ihre Zahl ist namentlich in den Zotten und den subvillären Räumen nicht unbeträchtlich. Durchschnittlich kann man darauf rechnen, in jedem zweiten Zottenlängsschnitt, welcher das Zottenparenchym gut getroffen hat, eine Theilung anzutreffen. Ihr Lieblingssitz ist die periphere Partie des Zottengewebes.[1])

1) In dem Zottenepithel habe ich Theilungsfiguren nicht ganz selten angetroffen, doch jedenfalls viel seltener als in den Drüsenepithelien; ob dieselben den Epithelien selbst oder aber den nie fehlenden eingewanderten Lymphzellen

Digitized by Google

Den Zotten zunächst kommen Mitosen am häufigsten in den subvillären Räumen, etwas seltener interglandulär vor.

Die Thatsache, dass in dem adenoiden Gewebe des Darmes an fast jeder beliebigen Stelle Kerntheilungen vorkommen können, macht es selbst für den Fall, dass die Zahl der beobachteten Mitosen keine grosse ist, unnöthig, für die vorhandenen Lymphzellen eine Entstehung ausserhalb des Darmes anzunehmen. Zur grösseren Sicherheit habe ich übrigens die Untersuchung noch auf einen anderen Fleischfresser, nämlich den Hund, ausgedehnt, bei welchem im Dünndarm die interglanduläre und subglanduläre Infiltration stärker ausgesprochen ist, als bei der Katze. Ich habe hier sehr ähnliche Verhältnisse angetroffen, nur dass die Zahl der Kerntheilungen beim Hunde eine viel erheblichere ist. Man findet da bei gefütterten Thieren in einem einzigen Zottenlängsschnitt regelmässig 2—4 Mitosen, die hier besonders häufigen, der Theilung verdächtigen Kernformen nicht mit gerechnet (vgl. Fig. 5, Taf. V).

Auch die subvillären und interglandulären Räume sind beim Hunde so reich an Mitosen, dass an der autochthonen Entstehung der Zelleninfiltration gar kein Zweifel aufkommen kann.

Ich kann daher aus meinen Beobachtungen nur den Schluss ziehen, dass das so ausgebreitete adenoide Gewebe der Darmschleimhaut eine Bildungsstätte der Lymphzellen darstellt, wie sie in gleicher Ausdehnung sonst nirgends im Körper angetroffen wird.

3. Die Zellenneubildung im Lymphgewebe als assimilative Function des Darmes.

Die mitgetheilten Beobachtungen lassen sich für eine Reihe von Folgerungen über die Bedingungen der Lymphzellenproliferation und über die Art, in welcher die Nährstoffe bereits in den „ersten Wegen" ihre Verwendung finden, verwerthen. Sie zeigen vor Allem, dass die Karyokinese der Lymphzellen nicht an das Vorhandensein von Lymphdrüsen gebunden ist, ja dass sie nicht einmal eine erheblichere Lymphzellenanhäufung voraussetzt. Sie zeigen ferner, dass ihr Auftreten unabhängig von der Anwesenheit echten adenoiden Gewebes erfolgt, und überhaupt ebensowenig wie die Kerntheilung der epithelialen Zellen an einen bestimmten Charakter des umgebenden Gewebes geknüpft ist. In dieser Richtung sei noch hervorgehoben, dass

angehören, vermochte ich nicht zu entscheiden. Bilder, welche nur durch Annahme einer Entstehung der Lymphzellen in den Epithelien hätten gedeutet werden können, sind mir nicht aufgestossen. Wenigstens habe ich nie die Nöthigung zu einer solchen Deutung empfunden.

Digitized by Google

ich Lymphzellenmitosen ebensowohl zwischen rein fibrillärem Gewebe, wie in den interglandulären Lymphräumen, ja sogar einmal in einer unzweifelhaften, theils mit rothen, theils mit weissen Blutkörperchen erfüllten Capillare (an der Zottenbasis) gesehen habe.

Die Lymphzellen sind daher in ihrer Fortpflanzung nur von ihrem Fortpflanzungsvermögen und von dem Umstand abhängig, ob die umspülende Flüssigkeit ihnen Gelegenheit bietet zur Aufnahme derjenigen Stoffe, deren sie zur Vermehrung von Zell- und Kernsubstanz bedürfen.

Da die von den Lymphdrüsen aus in den Kreislauf eintretenden Lymphelemente, obgleich sie sonst alle Eigenschaften lebenskräftiger, fortpflanzungsfähiger Zellen zeigen, im Blute und der Lymphe keine Theilungen einzugehen pflegen, so können diese Flüssigkeiten nicht jene Bestandtheile, oder wenigstens nicht in hinreichender Menge, enthalten, welche zur Einleitung der Karyokinese nöthig sind. Bedenkt man, dass der wesentliche Unterschied der das Schleimhautgewebe durchtränkenden Lymphe von jener der Chylusgefässe in der Anwesenheit von frisch resorbirten Verdauungsproducten besteht, und dass die Zahl der im Darm vorhandenen Lymphzellen eine unverkennbare Abhängigkeit von der Ernährung verräth, so gelangt man nothwendig zu der Vorstellung, dass es gerade die Anwesenheit von Verdauungsproducten ist, an welche sich der vermehrte Ansatz von Kern- und Zellensubstanz und, mittelbar durch diese, der Theilungsvorgang knüpft. Die Karyokinese der Lymphzellen erscheint von diesem Gesichtspunkte aus als der morphologisch nachweisbare Abschluss einer Reihe chemischer, assimilativer Vorgänge. Die Assimilation führt schliesslich zu neuer Organisation der Zelle.

Mit dieser Auffassung steht eine andere am Darm leicht zu machende Beobachtung im Einklang. Wie bereits erwähnt, ist die Menge der in den Epithelien der Lieberkühn'schen Krypten aufzufindenden Mitosen eine geradezu enorme. Minder zahlreich sind sie in den Drüsen des Magens, noch seltener in jenen des Dickdarmes zu finden. Da Heidenhain[1]) nähere Mittheilungen über diese interessanten Verhältnisse in Aussicht stellt, so enthalte ich mich weiterer Bemerkungen und möchte nur hervorheben, dass diese staunenerregende Vermehrung der Epithelien der Darmdrüsen, ob man ihr nun eine auf einen bestimmten Zweck gerichtete Bedeutung zuschreibt oder sie nur als Folge einer physiologischen Ueberernährung auffasst, unter den in der Darmschleimhaut herrschenden, sonst

1) Archiv für mikroskopische Anatomie. XXVII. Bd. S. 383.

Digitized by Google

nirgends anzutreffenden Ernährungsverhältnissen leicht verständlich erscheint.

Die Epithelien des resorbirenden Theiles des Darmes sind den eingeführten Nährstoffen gegenüber die am günstigsten gestellten Consumenten. In zweiter Linie sind es die Lymphzellen des adenoiden Gewebes.

Es wäre jedoch einseitig, das Schleimhautgewebe des Darmes mit Einschluss seiner Follikelbildungen als die einzige Stätte anzusehen, an der die Umprägung gelöster Nährstoffe zu Lymphzellen erfolgt. Das adenoide Gewebe des Darmes ist nur der erste Haltepunkt, wo die in die Lymphbahnen gelangten Nährstoffe mit Lymphzellen zusammentreffen. Was hier unbenutzt geblieben ist, gelangt dem Lymphstrome folgend in die Filter der mesenterialen Lymphdrüsen. Dieselben besitzen bekanntlich solchen Bau und derartige Anordnung, dass die vom Darm abfliessende Lymphe nicht in den Brustlymphgang eintreten kann, ohne sie zu passiren. Bei grösseren Säugern sind sie im Mesenterium längs der der Gekröswurzel zustrebenden Lymphbahnen etappenartig angeordnet, so dass man sich nicht des Eindruckes erwehren kann, hier eine kunstvolle Einrichtung zum Abfangen besonders wichtiger in die Lymphbahn gelangter, gelöster oder geformter Stoffe vor sich zu haben.

In der vorhergehenden Abhandlung habe ich das adenoide Gewebe des Darmes vom Magen bis zur Ileocöcalklappe einer grossen schlauchförmigen Lymphdrüse verglichen, in welche die epithelialen Drüsen eingesenkt sind. Der Nachweis, dass darin an fast jedem beliebigen Punkte Neubildung von Lymphzellen vor sich gehen kann, zeigt, dass dieser Vergleich in anatomischer Richtung ein völlig zutreffender ist. Das Lymphgewebe des Darmes erscheint danach mit den Mesenterialdrüsen zusammen als ein zusammengesetzter, im Wesentlichen aber in gleichem Sinne gebauter Apparat und es wird dadurch wahrscheinlich, dass auch die Function desselben allenthalben dieselbe ist.

Dass in den Mesenterialdrüsen eine reichliche Zellenproliferation statthat, ist von Flemming genügend nachgewiesen. Es würde nun unsere Vorstellungen wesentlich vereinfachen, wenn sich zeigen liesse, dass, wie in der Darmschleimhaut, so auch hier der Anbildung neuer Zellen das Verschwinden von Nährstoffen parallel geht. Leider ist es bisher nicht möglich gewesen, diesen Nachweis zu liefern. Davon abgesehen findet diese Auffassung eine wesentliche Stütze darin, dass sie eine sonst schwer begreifliche Erscheinung dem Verständniss zugänglich macht. Da nämlich bei der anatomischen

Digitized by Google

Einrichtung der Darmschleimhaut nicht anzunehmen ist, dass die Lymphbahnen der Diffusion der gelösten Nährstoffe erheblichere Hindernisse entgegensetzen als die Blutgefässe, ferner gerade das nicht diffusible Fett seinen Weg durch die Lymphwege nimmt, so hat es etwas räthselhaftes, dass man gewisse Verdauungsproducte, wie das Pepton, oft im Blute, nie aber im Chylus des Ductus thoracicus nachzuweisen vermag. Diese Schwierigkeit fällt weg, wenn man bedenkt, dass die Verdauungsproducte auf ihrem Wege durch die Chylusgefässe eine Kette von Lymphdrüsen zu passiren haben, welche sie festzuhalten und zum Aufbau neuer Zellen zu verwerthen im Stande sind.

Im Lichte dieser Auffassung, die allerdings noch der Prüfung nach der angedeuteten Richtung bedarf, tritt uns der grosse Lymphapparat des Darmes und des Bauchfelles als eine Einrichtung entgegen, welche in hohem Maasse den Vorstellungen entspricht, die man sich über eine zweckmässige und sparsame Ausnützung der Nährstoffe im Sinne eines intracellulären Transportes bilden kann. In welchem Umfang dieser Apparat functionirt, lässt sich noch nicht klar übersehen. Ueber seine Bedeutung für die Oeconomie des Körpers wird sich erst Entscheidendes sagen lassen, wenn man einen Einblick in das Schicksal der zahllosen von Darm und Lymphdrüsen gelieferten Lymphzellen gewonnen haben wird. Ich will die Zahl der in dieser Richtung ausgesprochenen, zum Theil recht plausiblen Vermuthungen nicht noch vermehren und behalte mir vor, das Wenige, was ich hierüber zu ermitteln vermochte, bei späterer Gelegenheit vorzubringen.

4. Bemerkungen über die Function der peripheren Lymphdrüsen.

Gegen die eben vorgetragene Auffassung lassen sich, soviel ich sehe, zwei beachtenswerthe Einwände erheben. Der eine ergiebt sich aus den Beobachtungen, welche ich in Betreff der Abhängigkeit der Lymphzellenmenge in der Schleimhaut von der Verdauung und Ernährung gemacht habe. Wäre es nicht zu erwarten, so könnte man fragen, dass die nutritiven Veränderungen des adenoiden Gewebes sich viel enger den Verdauungsstadien anpassten, wenn die Vermehrung der Zellen als Ausdruck des erfolgten Ansatzes aufgefasst werden soll? Sollte nicht namentlich die Nahrungsentziehung zu einer viel ausgesprocheneren Zellenverarmung führen, als sie durchschnittlich beobachtet wird? Eine nähere Ueberlegung zeigt leicht, dass die verlangte genauere Uebereinstimmung zwischen Zellvermehrung

Digitized by Google

und Verdauungszustand allenfalls dann zu erwarten wäre, wenn dieselbe durch Zufuhr der Lymphzellen von aussen, also Einwanderung aus dem Blute zu Stande käme. Ich selbst habe vor Jahren diese Möglichkeit zuerst ins Auge gefasst. Da aber nachweisbar die vorhandenen Lymphzellen fast sämmtlich an Ort und Stelle gebildet werden, so kann eine solche Uebereinstimmung nicht bestehen, schon aus dem Grunde, weil jene Vermehrung der Zell- und Kernsubstanz, welche infolge der Aufnahme von Nährstoffen erfolgt, und der Zelltheilung nothwendig vorangeht, sowie der Theilungsvorgang selbst erhebliche Zeit in Anspruch nimmt, der letztere daher Stunden lang über den Abschluss der Resorption andauern kann. Dazu kommt, dass die Darmschleimhaut, wie ich für das Pepton gelegentlich gefunden habe, noch Tage lang nach der letzten Fütterung nicht assimilirte Nährstoffe in kleinen Mengen enthalten kann und sonach fähig ist, ebensolange den Eintritt der Theilungen zu befördern. Man kann sich daher nicht wundern, wenn bei gut genährten Thieren eine 1- oder 2tägige Abstinenz den Gehalt des adenoiden Gewebes an Lymphzellen nur in mässigem Grade herabsetzt.

Mit dem Verschwinden der eingeführten Nahrung aus dem Darme schliesst sonach die Assimilation und Organisation der Nährstoffe nicht ab, sondern es kommt, um einen Vergleich zu gebrauchen, das der Münze zugeführte werthvolle Material erst nach und nach zur Prägung und zur Ausgabe. Es leuchtet ein, dass eine solche Einrichtung die Gleichmässigkeit der Ernährung der Gewebe während der Pausen der Nahrungsaufnahme in hohem Maasse gewährleistet.

Um zu sehen, in welchem Maasse sich schliesslich der Einfluss der Abstinenz auf die Zellenproliferation geltend macht, habe ich neuerdings an Katzen einige Versuche angestellt, bei denen die Hungerperiode über 14 Tage hinaus verlängert wurde. Ich habe aber auch hier nur ein allmählich erfolgendes Abnehmen der Zahl der Mitosen und selbst bei 17tägiger Inanitionsdauer kein völliges Verschwinden derselben gefunden. Die beobachtete Abnahme war zum Theil mehr eine absolute als eine relative. Durch länger dauernden Hunger erfährt nämlich der Darm überhaupt, besonders deutlich die Schleimhaut, eine Einbusse an zelligen Elementen, durch welche das Volumen der meisten Gebilde, wie Zotten und Drüsen, auf zwei Dritttheile und selbst weniger ihres sonstigen Umfanges reducirt wird. Auch die Lymphzelleninfiltration erfährt eine entsprechende Verarmung, ohne dass sie sich jedoch im adenoiden Gewebe in der Zahl der Mitosen in auffälligerer Weise äussern würde als in der Zahl der ruhenden Lymphzellen. Hingegen ist in den folliculären Gebilden

Digitized by Google

die Verminderung der Theilungsfiguren nicht blos eine absolute, sondern auch eine relative. Man kann sich davon ebensowohl durch Zählung der Mitosen an Follikelquerschnitten, wie in der aus den angestochenen Knötchen austretenden Flüssigkeit überzeugen. Wie gross auch die Abmagerung der Follikel geworden ist — man vergleiche in dieser Richtung Fig. 7 und 8, Taf. V — so hat doch, wie man sich besonders in der zweitangedeuteten Weise überzeugen kann, die Zahl der Mitosen im Verhältniss zu jener der vorhandenen Lymphzellen noch erheblich stärker, bis zum völligen Verschwinden abgenommen, und an den erhaltenen mitotischen Figuren fällt der geringe Umfang und ein etwas geringerer Chromatingehalt auf.

Die hier wiederum wahrzunehmende Erscheinung, dass die Neubildung der Lymphzellen nicht ganz unmittelbar von der Ernährung beeinflusst wird, führt mich zu dem zweiten gegen die ausgesprochene Auffassung zu machenden Einwand. Wenn das Lymphgewebe des Darmes mit Einschluss der Bauchfelldrüsen einen Theil des Ansatzes der Nährstoffe besorgt, welche Aufgabe soll jenen zahlreichen lymphatischen Apparaten zukommen, welche, wie die peripheren Lymphdrüsen, nicht von den in die Darmlymphe eintretenden Nährstoffen befruchtet werden?

Eine Beantwortung dieser Frage scheint mir sehr wohl im Einklang mit dem bisher Gesagten möglich. Wie ich früher einmal für das Pepton gezeigt [1]) habe, kann es geschehen, dass es zum Theil der Assimilation im Darm (und den Lymphdrüsen) entgeht, ins Blut eintritt und erst im Capillargebiete der Organe verschwindet. Ist die Menge des zugeführten Peptons eine zu bedeutende oder sind die Gewebe damit schon überreichlich versehen, so kann es geschehen, dass ein Theil desselben unverändert in das Venenblut übertritt und vom Herzen aus neuerdings zu den Geweben geführt wird; es kann aber auch geschehen, und dies ist meines Erachtens gewöhnlich der Fall, dass das die Gewebe unverbraucht durchsetzende Pepton in die abführenden Lymphgefässe gelangt und nun auf seinem Weg zum Herzen eine oder mehrere Lymphdrüsen vorfindet, die es ebensowohl festzuhalten und zu verwerthen vermögen, wie das adenoide Gewebe des Darmes und der Mesenterialdrüsen.

Was hier von dem im Darm resorbirten Pepton gesagt ist, stellt jedoch nur einen vereinzelten Fall eines gewiss viel allgemeineren Vorkommens dar. Bei der grossen Verschiedenheit der Zusammensetzung der Gewebe wie ihrer functionellen Bedürfnisse kann näm-

1) Dieses Archiv. XIX. Bd. S. 1.

Digitized by Google

lich nicht angenommen werden, wie dies halb unbewusst so oft geschieht, dass bei der Abnützung der thätigen Zellen, wie bei der Ausnützung der vom Blut gelieferten Ersatzstoffe, der chemische Zerfall jederzeit nach dem gleichen Schema erfolgt und unweigerlich noch an Ort und Stelle zur Bildung der Endproducte, Kohlensäure, Harnstoff, Wasser, führt. Es entstehen dabei vielmehr intermediäre Zerfallsproducte in mehr oder minder reichlicher Menge, welche, wenngleich für den eben verlaufenden Process unwesentlich, an einem anderen Punkte des Körpers noch trefflich Verwendung finden können. Sind wir auch über die erstentstehenden intermediären Producte nicht genügend unterrichtet, für die später entstehenden sind wir auf Grund der fruchtbaren Untersuchungen von Schmiedeberg und Bunge, Woldemar v. Schröder, Minkowski und Max v. Frey in der Lage, zu behaupten, dass ihre Ueberführung in die zur Ausscheidung bestimmten Stoffe nicht allenthalben in gleichem Maasse erfolgen kann, sondern vielmehr an bestimmte vorwiegend, vielleicht ausschliesslich dazu befähigte Stätten gebunden ist. Die erstentstehenden Zerfallsproducte müssen, soweit sie nicht an Ort und Stelle noch Verwendung finden, in den Säftestrom gerathen und gelangen mit diesem, wenigstens insoweit sie in die Lymphbahnen eingetreten sind, in die Lymphdrüsen und damit unter Bedingungen, die für alle oder einzelne derselben eine neuerliche Verwendung zum Zellenaufbau ermöglichen. Nur was hier nicht festgehalten wird, gelangt ins Blut und damit an jene Stätten, wo es definitiv in Ausscheidungsproducte umgewandelt wird. Von diesem Gesichtspunkte aus besteht somit keine Nöthigung, für die peripheren Lymphdrüsen eine wesentlich andere Bedeutung anzunehmen als für die mesenterialen; ihre Function ist nur insofern eine verschiedene, als sie nicht aus den reichen stets neu ergänzten Vorräthen des Darmes, sondern aus den Ueberschüssen und Abfällen der Organe ihr Nährmaterial empfangen.

Durch dauernde Nahrungsentziehung ist man im Stande, diesen quantitativen Unterschied zum Theil auszugleichen. Der Lymphapparat des Inanitionsdarmes zehrt von den Abfällen der Darmwand und ist insofern einer normal functionirenden peripheren Lymphdrüse vergleichbar. Es kann daher nicht auffallen, wenn in ihm die Neubildung von Lymphzellen nie ganz verlischt. Dazu kommt noch, dass man Grund hat, zu bezweifeln, dass der Zufluss von Nährstoffen aus der Darmhöhle jemals während des Hungers absolut versiegt, wenngleich er eine ausserordentliche Verminderung erfährt.

Die über die Rolle der peripheren Lymphdrüsen soeben entwickelten Vorstellungen sind gewiss insofern nicht erschöpfend, als

Digitized by Google

sie blos eine, wenngleich die physiologisch bedeutsamste Seite ihrer Thätigkeit, die Lymphzellenproduction, berücksichtigen. Anatomische, namentlich aber pathologische Thatsachen sprechen dafür, dass manchen Lymphdrüsen immer oder vorübergehend noch andere bedeutungsvolle Aufgaben zufallen können. Besonderes Interesse erheischt in dieser Beziehung das Vorkommen von adenoidem Gewebe in nicht der Resorption dienenden Schleimhäuten. Ich halte es jedoch für verfrüht, auf die Betrachtung dieser Verhältnisse einzugehen, da die Grundlagen für eine solche doch noch zu spärlich gegeben sind. Geht doch schon der soeben entwickelte Gedankengang über das im Augenblick Erweisbare hinaus. Nur um zu zeigen, dass die Zellenproliferation in den peripheren Lymphdrüsen durchaus nicht im Widerspruch zu der entwickelten Auffassung von der Function des Darmlymphapparates zu stehen braucht, habe ich ihm Ausdruck gegeben. Eine Stütze dieser Auffassung kann er, als selbst noch des Beweises bedürftig, nicht abgeben. Hier wie dort muss experimentelle Beobachtung eingreifen, und habe ich daher die Frage neuerdings von verschiedenen Seiten her in Angriff genommen.

Olbersdorf bei Landskron i. B., im September 1886.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel V.

Fig. 1. Follikel aus dem Cardiatheil des Magens einer gut genährten, 4 Stunden nach der Fütterung getödteten Katze. Die umspinnenden Lymphgefässe von Lymphzellen erfüllt. Alkoholhärtung, Fuchsin, Essigsäure. Vergrösserung 120.

Fig. 2. Von Lymphzellen erfüllte Lymphgefässe aus der Nähe eines Follikels (*F*). Flächenschnitt; von demselben Magen wie Fig. 1. Alkoholhärtung, Fuchsin, Essigsäure. Vergrösserung 120.

Fig. 3. Follikel aus dem Magenfundus einer 5 Tage hungernden Katze. Alkoholhärtung, Fuchsin, Essigsäure. Vergrösserung 120.

Fig. 4. Follikel aus dem Duodenum einer gefütterten Katze. *a* Krypten, *b* Muscularis mucosae, *c* Brunner'sche Drüse. Alkoholhärtung, Fuchsin, Essigsäure. Vergrösserung 120.

Fig. 5. Theil eines Zottenlängsschnittes von einem gefütterten Hund. Im Epithel (links) einige Lymphzellen. Der Raum zwischen Epithel und centralem Chylusgefäss (rechts) ist von Lymphzellen erfüllt, deren zwei in Karyokinese begriffen sind. Härtung in Flemming'scher Flüssigkeit. Safranin. Vergrösserung 350.

Digitized by Google

Fig. 6. Follikel aus dem letzten Peyer'schen Haufen des Dünndarmes einer gut genährten Katze. An demselben der Zusammenhang des Follikels mit der „Follikelzotte" und der subglandulären Infiltration (vgl. dieses Archiv. XX. Bd. S. 298), ferner die Vertheilung der Mitosen ersichtlich. *a* Lieberkühn'sche Drüse, *b* subglanduläre Schicht des adenoiden Gewebes, *c* Muscularis mucosae. Härtung in Flemming'scher Flüssigkeit, Safranintinction. Vergrösserung 150.

Fig. 7. Querschnitt durch die an der Cöcalklappe gelegene Dünndarmplaque von einer mässig gut genährten Katze. Härtung in Flemming'scher Flüssigkeit, Safranintinction. Vergrösserung 7.

Fig. 8. Entsprechender Schnitt von einer seit 15 Tagen abstinirenden Katze. Gleiche Behandlung und Vergrösserung wie in Fig. 7.

Fig. 9. Dickdarmdrüsen oberhalb eines Follikels von einer in der Verdauung befindlichen Katze. Wo die Drüsen mit dem Follikel in nähere Berührung treten, finden sich die sonst vorherrschenden Schleimzellen durch Cylinderepithel ersetzt (vgl. dieses Archiv. XX. Bd. S. 300). Alkoholhärtung, Carmintinction. Vergrösserung 180.

Digitized by Google

Fig. 1.

Fig. 3

Fig. 7

Hofmeister, Lymphzellen

Digitized by Google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google

XV.

Magensaftsecretion und Blutalkalescenz.

Von

Carl v. Noorden,
Docent für innere Medicin in Giessen.

Bei dem lebhaften Interesse, welches in den letzten Jahren der Physiologie und Pathologie des Magens und speciell seinen secretorischen Functionen gewidmet worden ist, dürfte eine Frage, die für das praktische Bedürfniss der Klinik zwar ohne Bedeutung, für jede Theorie der Magensecretion aber von Wichtigkeit ist, Anspruch auf genauere Prüfung erheben.

Bekanntlich besteht in der Physiologie die Annahme zu Recht, dass die ClH des Magensaftes durch eine Zerlegung der Chloride geschaffen werde. Ob die Zerlegung im Blute vorgebildet, wie Maly annimmt, ob sie erst durch active Zellthätigkeit des Parenchyms, ob sie unter dem Einfluss von Milchsäure, CO_2 oder von Fermenten vor sich geht, darüber wissen wir Sicheres gar nicht.

Die Annahme einfacher Zerlegung der Chloride durch irgend welchen Process findet eine mächtige Stütze in der schon von früheren Autoren beschriebenen, von Maly und Görges[1]) aber besonders betonten Erscheinung, dass der Harn in den Stunden nach der Aufnahme reichlicher Mahlzeiten mehr oder weniger stark alkalisch wird. Mit Rücksicht hierauf schien der Schluss berechtigt, dass das Alkaliradical, welches bei der Absonderung der ClH zurückbliebe, im Blute verharre und nun durch die Nieren zur Ausscheidung gelange, dass also die Absonderung der ClH eine Ursache der Alkalescenz des Harnes sei. Dabei müsste, so schloss man

1) Maly, Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung (Handbuch der Physiologie). S. 68. 1881.

Görges, Ueber die unter physiologischen Bedingungen eintretende Alkalescenz des Harnes. Dieses Archiv. XI. Bd. S. 156. 1879.

Digitized by Google

weiter, das Blut als die Quelle der Magensäure ein plus an Alkali aufweisen. Eine eingehende Berücksichtigung der Beziehung zwischen Magensäure und Harnsecretion liegt den folgenden Untersuchungen fern. Dagegen suchte ich eine Vorfrage zu lösen, deren Beantwortung für alle weiteren Deductionen von Wichtigkeit ist:

Wird durch die Absonderung der ClH im Magen die Alkalescenz des Blutes beeinflusst?

Die Untersuchungen sind insofern unvollständig, als sie sich nur über die 3 ersten Stunden der Salzsäureproduction nach der Nahrungsaufnahme erstrecken. Ich berichte hier über dieselben, da ich die Untersuchungen einstweilen abzuschliessen genöthigt war.

Methode der Alkalescenzbestimmung.

Der Methoden, die Alkalescenz des Blutes zu bestimmen, stehen nicht viele zur Verfügung. Es konnte aber von vorneherein nicht zweifelhaft sein, welcher Methode bei den Untersuchungen zu folgen sei.

Die Titrirmethode von Zuntz ist zwar für diejenigen Zwecke, zu welchen sie der Erfinder ursprünglich angegeben, nämlich zum Nachweis der Säurebildung bei der Blutgerinnung ausreichend, dürfte aber zu feineren Bestimmungen durchaus unzulänglich sein. Ein Beweis für die Schwierigkeit der Ausführung ist die geringe Anwendung, welche die Methode bisher gefunden, und das Fehlen aller nennenswerthen Resultate, welche über die erste Beobachtung von Zuntz hinaus damit erzielt wären. Mindestens ebenso ausschlaggebend, wie die praktischen Schwierigkeiten, welche sich der Methode von Zuntz entgegenstellen, sind aber die theoretischen Bedenken, die gegen dieselbe zu erheben sind. Es genüge, betreffs derselben auf die eingehenden und überzeugenden Darlegungen von H. Meyer[1]) zu verweisen, aus denen die Unbrauchbarkeit der Lackmustinctur für eine so mannigfach zusammengesetzte Lösung, wie das Blut, hervorgeht.

Eine zweite Methode, die von H. Meyer (l. c.) u. A. ausgeübt wurde, um Alkalescenzveränderungen des Blutes nachzuweisen, ist die Bestimmung organischer Säuren im Blut. Sie verspricht jedoch nur Resultate, wenn es sich um eine Abnahme der Alkalescenz handelt und es gilt, deren Ursache zu ergründen.

Es blieb daher als letzte und einzig zulässige Methode: die Menge der CO_2 zu bestimmen, welche in der Kubikein-

1) Alkalescenz des Blutes. Dieses Archiv. XVII. Bd. S. 304.

Digitized by Google

heit arteriellen Blutes vorhanden ist. Diese Methode, die zuerst von Walter[1]) angewandt wurde, geht im Allgemeinen von dem Vordersatz aus, dass die CO_2 im arteriellen Blut um so reichlicher vorhanden sein muss, je mehr Alkali zu ihrer Bindung sich vorfindet — gleiche Tension vorausgesetzt.

Als Grundlage für die experimentelle Forschung hat sich dieser Satz schon lange ein Bürgerrecht erworben. Ich verweise nur auf die für die Pathologie wichtigen und schönen gasanalytischen Versuche von Geppert[2]), Minkowski[3]), Walter[4]) und H. Meyer (l. c.). In der Natur der Methode ist es gelegen, dass die gefundenen CO_2-Werthe nicht direct proportional dem vorhandenen Alkali gesetzt werden dürfen, so dass etwa einer Zunahme der CO_2 um 10 Volumprocente eine Zunahme des Alkali um 10 Gewichtsprocente entspräche. Denn nur ein Theil der CO_2 des Blutes ist an Alkali fest gebunden, ein anderer Theil befindet sich in einem Zustand lockerer Bindung. Jedoch stehen unter sonst gleichbleibenden Verhältnissen die fest- und die lockergebundene CO_2 in einem gleichbleibenden Verhältniss zu einander, so dass mit der Zunahme der festgebundenen auch eine solche der lockergebundenen CO_2 einhergeht. Der einzige Factor, welcher bei rasch einander folgenden Blutuntersuchungen bei demselben Thier das Verhältniss der fest- und lockergebundenen CO_2 wesentlich beeinflussen könnte und damit die Berechtigung, die Veränderungen der Gesammtkohlensäure auf gleichsinnige Schwankungen des zweiten Factors, der Menge des bindungsfähigen Alkali des Blutes, zu beziehen, beeinträchtigen könnte, ist im arteriellen Blut Veränderung der CO_2-Tension. Die CO_2-Tension des arteriellen Blutes hängt ab von der Ausgiebigkeit der Lüftung, welche dem Blut auf dem Wege durch die Lungen zu Theil geworden, d. h. das tiefere oder das oberflächlichere Athmen beeinflusst die Menge der im Blut zurückbleibenden CO_2, somit den Partiardruck derselben und die Vertheilung der CO_2 in feste und lockere Bindung. Treten bei der Athmung nicht ausserordentliche Verhältnisse ein, so übersteigen

---

1) Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg. Dieses Archiv. VII. Bd. S. 148. 1877.

2) Gase des arteriellen Blutes im Fieber. Zeitschrift für klinische Medicin. II. Bd. S. 355. 1882.

3) Ueber den CO_2-Gehalt des arteriellen Blutes im Fieber. Dieses Archiv. XIX. Bd. S. 209. 1885.

4) Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv. VII. Bd. S. 148. 1877.

Digitized by Google

die hierdurch bedingten Schwankungen nicht eine bestimmte Grösse, 5—7 Volumprocent. Dann ist man berechtigt, die Ursache der Schwankungen der CO_2, die jenseits 6 Proc. oder bei gefesselten Thieren vielleicht 8 Proc. liegen, im Blut selbst, also in einer Alkali-zu- oder -Abnahme, einem Säureminus oder -plus, zu suchen. CO_2-Abnahme, und wie die Autoren folgerichtig weiter schlossen, Verminderung der Blutalkalescenz, konnten Geppert bei fiebernden Thieren, Minkowski bei fiebernden Thieren, H. Meyer bei Arsen- und anderen Vergiftungen, Geppert und Zuntz[1]) unter physiologischen Verhältnissen bei Muskelbewegungen nachweisen; über Zunahme der Blutalkalescenz liegen gasanalytische Untersuchungen bis jetzt nicht vor.

Versuchsanordnung.

Es galt das Blut zu untersuchen zur Zeit vor der Mahlzeit und sodann zur Zeit der stattfindenden Magensaftsecretion. Diese beginnt unmittelbar nach Zufuhr reichlicher Fleischnahrung und dauert jedenfalls 2 Stunden lang an. Der abgeschiedene Saft erreicht bei Hunden einen ziemlich hohen Aciditätsgrad (bis 0,3 Proc.). Da der Einfluss der Säureentziehung aus dem Blut ein allmählich anwachsender sein konnte — und dieses musste von vorneherein um so wahrscheinlicher erscheinen, als der Harn beim Menschen ja nicht unmittelbar, sondern im Verlauf der nächsten Stunden mehr und mehr der Alkalescenz zustrebt, so durfte ich mich nicht mit einmaliger Untersuchung des Blutes nach dem Fressen begnügen, sondern musste eine möglichst continuirliche Reihe von Bestimmungen ausführen.

Die zum Versuch benutzten Hunde hatten 48 Stunden vorher gehungert. Mit Ausnahme des Versuches I wurde die Freilegung der Arteria femoralis der Blutentziehung um circa ½ Stunde vorausgeschickt. Die Thiere liefen sodann frei umher, bis sie zum Zweck der Blutentziehung wieder auf den Operationstisch kamen. Die Thiere verhielten sich nunmehr vollständig ruhig, da sie bei der Einführung der Canüle und der Blutentziehung keinen Schmerz empfanden, und lagen gleichmässig athmend mit freiem, nicht einmal mit den Händen fixirtem Kopfe da.

Bald nach der ersten Blutentziehung bekamen die Thiere 300 bis 500 g Fleisch, das durch die Wurstmaschine zu einem gleich-

1) Ueber die Natur der normalen Athemreize und den Ort ihrer Wirkung. Archiv für die gesammte Physiologie. XXXVIII. Bd. S. 337. 1886 und nach mündlichen Mittheilungen des Herrn Geppert.

Digitized by Google

mässigen Brei verarbeitet war. Dazu erhielten sie eine kleine Untertasse voll Wasser. Die unveränderte Fresslust bewies zur Genüge, dass die Thiere in ihrem Allgemeinbefinden nicht schädlich beeinflusst worden waren.

Von grösster Bedeutung war es, dass den Thieren bei den häufig und in rascher Folge zu wiederholenden Aderlässen nur geringe Mengen Blut genommen wurden, da grosse Aderlässe auf den Gasgehalt des Blutes bestimmend einwirken. Die Anwendung des von Geppert S. 63 seiner Monographie[1]) beschriebenen Kugelapparates zur Messung und directen Aufnahme des Blutes erlaubte die Beschränkung auf unschädliche Mengen. Zur einzelnen Gasanalyse wurden 5—7 ccm Blut verwandt; rechnet man dazu die Quantität des in der Canüle und dem zuleitenden engen Schlauch zurückbleibenden Blutes, so wurde das Quantum von 8—10 ccm für den einzelnen Aderlass nicht überschritten. Wie Geppert für seine schöne Methode erwiesen, erhält man mit so geringen Blutmengen Analysen, deren Fehler innerhalb 0,2 Proc. liegen. Das Blut wurde in den Messapparat sehr langsam eingelassen, so dass das Einströmen circa 15—20 Secunden dauerte und der Gasgehalt des Blutes den mehr zufälligen Einflüssen einer einzelnen, mehr oder weniger tiefen Respiration entzogen wurde.

Aus der Maasskugel stürzte das Blut nach Oeffnung des Zwischenhahnes in eine grosse luftleere Kugel, in der sich etwas Quecksilber und verdünnte Phosphorsäure befanden. Mit diesen wurde das Blut unmittelbar nach dem Eintritt stark geschüttelt, so dass jede Klumpenbildung vermieden ward. Die Entgasung selbst geschah unter Erwärmung auf 45° C. Die Analysen wurden nach der neuen, schönen, äusserst bequemen und zuverlässigen Methode von Geppert ausgeführt. Von einer näheren Beschreibung derselben sehe ich ab; ich verweise in dieser Hinsicht auf die citirte Monographie von Geppert. Um die Leistungsfähigkeit der Methode zu illustriren, sei beiläufig erwähnt, dass es bei den grossen Versuchsreihen IV und V gelang, die vollständigen 5 Versuche, Thierexperimente, Entgasung und Analyse einschliesslich der Berechnungen in weniger als 8 Stunden auszuführen.

Ich will es nicht unterlassen, auch an dieser Stelle Herrn Geppert, der mich in sein Verfahren einführte und mir bei den Versuchen auf das Liebenswürdigste seine Unterstützung lieh, meinen Dank auszusprechen.

1) Die Gasanalyse und ihre physiologische Anwendung. Berlin 1885.

Digitized by Google

Versuchsprotokolle.

(In sämmtlichen Versuchen sind die Gasmengen auf das Volumen bei 760 mm Hg Druck und 0° berechnet.)

Versuch I.

1. October 1886. Hund von 5500 g Gewicht.

9 h. 5 m. Freilegung der Arteria femoralis und 1. Blutentziehung (7 ccm). Der Hund war bei der Operation und unmittelbar vor der Blutentziehung etwas unruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 42,88.

9 h. 17 m. bis 9 h. 27 m. Fütterung mit 500 g Ochsenmilzbrei.

11 h. = 93 Minuten nach vollendeter Nahrungsaufnahme 2. Blutentziehung (7 ccm). Der Hund war vollständig ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 51,50.

11 h. 40 m. = 143 Minuten nach dem Fressen 3. Blutentziehung (7 ccm). Der Hund war vollständig ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 50,65.

Versuch II.

5. October. Hund von 3600 g Gewicht.

9 h. Freilegung der Arteria femoralis.

9 h. 30 m. 1. Blutentziehung (7 ccm). Der Hund war vollständig ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 48,92.

9 h. 45 m. bis 9 h. 55 m. Fütterung mit 500 g Milzbrei.

10 h. 40 m. = 45 Minuten nach dem Fressen 2. Blutentziehung (7 ccm). Hund völlig ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 42,95.

1 h. 5 m. = 190 Minuten nach dem Fressen 3. Blutentziehung (7 ccm). Hund völlig ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 48,44.

Versuch III.

7. October. Hund von 4800 g Gewicht.

8 h. 15 m. Freilegung der Arteria femoralis.

9 h. 15 m. 1. Blutentziehung (10 ccm). Hund völlig ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 42,77.

9 h. 20 m. bis 9 h. 30 m. Fütterung mit 500 g gemahlenen Ochsenfleisches.

10 h. 45 m. = 75 Minuten nach dem Fressen 2. Blutentziehung (7 ccm). Hund völlig ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 57,66.

12 h. 40 m. = 130 Minuten nach dem Fressen 3. Blutentziehung (7 ccm). Hund ganz ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 44,94.

Digitized by Google

Versuch IV.

9. October. Hund von 4500 g Gewicht.

7 h. 40 m. Freilegung der Arteria femoralis.

8 h. 1. Blutentziehung (7 ccm). Hund ganz ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 46,54.

8 h. 10 m. bis 8 h. 15 m. Fütterung mit 500 g zerkleinerter Blutwurst, die das Thier mit grosser Gier verschlang.

8 h. 40 m. = 25 Minuten nach dem Fressen 2. Blutentziehung (5 ccm). Hund ganz ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 46,95.

9 h. 40 m. = 85 Minuten nach dem Fressen 3. Blutentziehung (7 ccm). Hund ganz ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 40,13.

10 h. 10 m. 150 g der Nahrung erbrochen.

10 h. 15 m. = 120 Minuten nach dem Fressen 4. Blutentziehung (7 ccm). Hund ganz ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 43,92.

11 h. 50 m. = 215 Minuten nach dem Fressen 5. Blutentziehung (7 ccm). Hund ganz ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 40,91.

Versuch V.

11. October. Hund von 3500 g Gewicht.

7 h. 45 m. Freilegung der Arteria femoralis dextra.

8 h. 10 m. 1. Blutentziehung (7 ccm). Hund ganz ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 57,63.

8 h. 15 m. bis 8 h. 25 m. Fütterung mit 300 g gemahlenen Ochsenfleisches.

8 h. 52 m. = 27 Minuten nach dem Fressen 2. Blutentziehung (7 ccm). Hund ganz ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 50,25.

9 h. 37 m. = 72 Minuten nach dem Fressen 3. Blutentziehung (5 ccm). Hund ganz ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 54,45.

10 h. 27 m. = 122 Minuten nach dem Fressen 4. Blutentziehung (7 ccm).

Es musste vor derselben auch die Arteria femoralis sin. freigelegt werden. Der Hund wurde dadurch wieder unruhig. Bei der Blutentziehung selbst, die 5 Minuten nach der Operation vorgenommen wurde, war das Thier völlig ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 45,96.

10 h. 50 m. = 145 Minuten nach dem Fressen 5. Blutentziehung (7 ccm). Hund ganz ruhig.

CO_2-Gehalt = Vol.-Proc.: 51,40.

Digitized by Google

Tabelle,

in welcher die nach dem Fressen ermittelten CO_2-Werthe mit Rücksicht auf die Zeit geordnet sind, welche zwischen der Nahrungsaufnahme und dem Aderlass verstrich. Da die absoluten Zahlen in unserem Fall ohne Bedeutung, sind in der letzten Verticalcolumne die ± Volumprocente eingeordnet, um welche die CO_2-Werthe gegenüber ihrer ursprünglichen, vor dem Fressen ermittelten Grösse sich verändert haben.

Nummer	Versuchs-nummer	Zeit nach dem Fressen in Minuten	CO_2-Schwankung bezogen auf den ursprüngl. Werth in Vol.-Proc.
1	IV, 2	25	+ 0,44
2	V, 2	27	— 7,38
3	II, 2	45	— 5,97
4	V, 3	72	— 3,18
5	III, 2	75	+ 14,89
6	IV, 3	85	— 6,42
7	I, 2	93	+ 8,62
8	IV, 4	120	— 2,62
9	V, 4	122	— 11,67
10	III, 3	130	+ 2,17
11	I, 3	135	+ 7,77
12	V, 5	145	— 6,23
13	II, 3	190	— 0,48
14	IV, 5	215	— 5,63

Bei der Einfachheit der Fragestellung, der Durchsichtigkeit der Versuchsanordnung, dem glatten Verlauf der Experimente selbst, der Exactheit der Methode und der Vorzüglichkeit der mit der Schärfe von Präcisionsinstrumenten arbeitenden Apparate ist die Zahl der Einzelversuche eine genügende, um bindende Schlüsse zu ziehen.

In den einzelnen Versuchsreihen des Protokolles fällt im Allgemeinen eine grosse Constanz der Werthe auf; namentlich imponirt die Uebereinstimmung derselben in den Versuchen II, IV und dem grössten Theil von V. Die Werthe differiren nur um die oben angegebene Grösse, welche auf Rechnung wechselnder Athmung zu setzen ist. Das Protokoll selbst fordert auf, bei Versuch I den vor dem Fressen ermittelten niedrigen CO_2-Werth als beeinflusst von der Art des Experimentirens anzusehen. Denn es folgte bei diesem Versuchsthier die Blutentnahme der Operation unmittelbar und das Thier war etwas unruhig, ein Umstand, der die Athmung zu verstärken und vielleicht die Alkalescenz des Blutes herabzudrücken vermag. Wollte man in diesem Fall solche Erwägungen in Rechnung

Digitized by Google

ziehen, so wären die Differenzen in der Versuchsreihe Nr. I (in der Tabelle Nr. 7 und 11) um einige Volumprocente zu verringern.

Dagegen verlangt die beträchtliche Zunahme der CO_2 um 14,89 Volumprocente bei der 2. Blutentziehung im Versuch III (Tabelle Nr. 5) besondere Beachtung. Wir müssten derselben in Hinblick auf unsere Versuchsanordnung und Fragestellung eine Bedeutung zuerkennen und an eine Beeinflussung der Werthes durch die Magensaftsecretion glauben, wenn er nicht vereinzelt auftrete und wenn nicht in anderen Versuchen (Tabelle Nr. 4 und 6) zu derselben Phase der Verdauung und unter gleichen Versuchsbedingungen gerade im Gegensatz die CO_2-Menge eine Tendenz zur Abnahme zu erkennen gebe. Durch das Emporschnellen der CO_2-Menge in diesem einen Falle kann das Gesammtergebniss nicht beeinflusst werden. Diese Erwägung wird dadurch gestützt, dass in der Tabelle noch einmal ein abnorm von den Mittelzahlen abweichender Werth auftritt (Nr. 9), hier aber hat die Schwankung das entgegengesetzte Vorzeichen. Eine bestimmte Erklärung für beide Schwankungen möchte ich weder in dem einen noch im anderen Fall wagen, jedoch zu bedenken geben, dass meine Versuche mit bedeutend kleineren Thieren angestellt worden sind, als solche bisher von den Experimentatoren zu gasanalytischen Untersuchungen verwandt wurden. So lange zu einer Gasanalyse die 10fache Gewichtsmenge Blut, wie die von uns benöthigte, benutzt werden musste, war das geboten. Kleinere Thiere respiriren aber verhältnissmässig stärker und müssen daher, was übrigens experimentell bisher nicht festgestellt worden ist, auch grössere respiratorische Schwankungen der Blutgase erwarten lassen. Darüber werden spätere Erfahrungen zu belehren haben. In unserem Fall müssen die entgegengesetzten Vorzeichen beider grossen Differenzen eine Mahnung sein, dieselben nicht willkürlich in diesem oder jenem Sinne zu deuten und den Ausdruck eines Gesetzes in denselben zu erblicken.

Im Allgemeinen also weist unsere Tabelle ein Auf- und Abschwanken der Werthe, bei dem dieselben in normaler Weite von einer mittleren Zahl sich entfernen und nur je einmal nach entgegengesetzter Richtung die gewöhnlichen Grenzen überschreiten. Die Schwankungen sind in den ersten $1\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Fressen am erheblichsten, von da an überwiegt, der Zahl der Einzelbeobachtungen nach, die Tendenz zur Abnahme der CO_2; doch möchten wir hierauf kein Gewicht legen.

Der Schluss, den wir ziehen müssen, — und zwar, wie ich nicht verschweigen möchte, im Gegensatz zu den Erwartungen, mit denen

Digitized by Google

ich meine Untersuchungen begann —, kann nur der sein: Der CO_2-Gehalt des arteriellen Blutes und damit dessen Alkalescenz schwankt während der ersten Stunden nach einer reichlichen Mahlzeit derartig, dass eine directe Abhängigkeit der Werthe von dem Act der Saftsecretion des Magens nicht angenommen werden darf.

Wir wir eingangs bemerkten, baut sich der Schluss, den die Autoren zogen, dass das Blut bei der Magensaftsecretion säureärmer werde, auf Beobachtungen am Menschen auf und man hat unter der theils direct ausgesprochenen, theils stillschweigend vorausgesetzten Annahme dieser stärkeren Blutalkalescenz die Abnahme der Harnacidität nach dem Mittagessen und die Magensaftsecretion in unmittelbaren Causalnexus gesetzt.

Es liegt die Versuchung nahe, in dieser Frage, welche mit der unserigen sich nahe berührt, auch vorliegende Versuchsergebnisse in die Wagschale zu werfen. In der That ist es verlockend, den Schluss zu ziehen: Da die Absonderung der Salzsäure keinen Einfluss auf die Alkalescenz des Blutes hat, kann sie auch keinen directen Einfluss auf die Acidität des Harnes haben.

Den Schluss wirklich zu ziehen, liegen jedoch verschiedenartige Bedenken vor:

1. Die Aciditätsverhältnisse des Hundeharnes sind weniger bekannt als die des Menschenharnes; vielleicht macht sich beim Hund der Uebergang zum Säureminus nach der Nahrungsaufnahme bei Weitem nicht so stark bemerkbar, wie beim Menschen.

2. Es kann eingewandt werden, dass die Differenzen der Blutalkalescenz nur sehr geringe zu sein brauchen und dass diese kleinen Differenzen, welche von den Tensionsschwankungen der CO_2 verdeckt werden, dennoch Ursache der bald mehr, bald weniger sauren Beschaffenheit des Urins werden können. Ich möchte diesem Einwand bei der grossen Zahl der Einzelversuche nur geringen Werth znerkennen. In irgend einer Weise würde jenes Verhalten, falls constant, in den gefundenen Zahlen zum Ausdruck gekommen sein.

3. Man hat beobachtet, dass nach der Zufuhr von Mineralsäure das Blut und der Harn saurer, nach Zufuhr von Alkalien der Harn alkalisch wird. Wer diese zweifellos richtige Erfahrung obigem Schluss entgegenhalten wollte, müsste jedoch zunächst den Beweis

Digitized by Google

erbringen, dass im Blut das genossene, aus dem Mageninnern resorbirte Alkali in dieselbe Art chemischer Bindung eintrete, wie das bei der ClH-Abscheidung übrigbleibende Alkaliradical. Vielleicht gelingt es, über diese Verhältnisse experimentell Aufschluss zu erhalten und ich möchte mir darüber weitere Studien nach der in dieser Arbeit angewandten Methode vorbehalten.

4. Der wichtigste Einwand gegen obigen Schluss ist der, es könnte die Säureverarmung des Blutes, wie sie besonders von Maly angenommen wird, erst in späteren Stunden als den von mir berücksichtigten zum Ausdruck kommen; in den ersten Stunden werde die Säureverarmung des Blutes, die sich von der Magensaftsecretion ableitet, ausgeglichen durch die Alkaliverarmung, welche aus der Abscheidung des pankreatischen Saftes resultire. Diesen Gesichtspunkt haben namentlich Sticker und Hübner in ihren Studien „Ueber Wechselbeziehungen zwischen Secreten und Excreten des Organismus" (Zeitschrift für klinische Medicin. XII. Bd. Heft 1 und 2. 1887) in den Vordergrund gestellt.

Die Thatsache, dass nach der Zufuhr reichlicher Nahrung beim Menschen der Harn der Alkalescenz zustrebt, wird von den vorliegenden Untersuchungen nicht berührt. Dabei dürfte wohl die Resorption der eingeführten Stoffe eine wichtige, bisher zu wenig berücksichtigte Rolle spielen. Aus dem verschiedenen Verhalten des Verdauungschemismus und in weiterer Folge der Resorption mag es sich erklären, dass in gewissen pathologischen Fällen die Harnacidität nach der Nahrungsaufnahme nach oben oder unten Abweichungen von der Norm zeigt, in einem Fall weniger, im anderen mehr der Alkalescenz zustrebt. Ich muss es mir versagen, hier den angedeuteten Gedankengang weiter auszuführen; ich möchte es aber nicht unterlassen, noch auf Folgendes hinzuweisen:

Will man Harnacidität und Magensäure in Abhängigkeit von einander setzen, so müssen mit dem gleichen Recht, wie die Magensaftsecretion, die Abscheidung von Speichel und der stark alkalischen Leber, Pankreas und Darmsäfte, welche zum Theil mit der Magensaftsecretion coincidiren, Anspruch auf Berücksichtigung erheben. Damit werden aber ebenso viele unbekannte Factoren mit in die Gleichung erhoben.

Ausserdem ist zu bedenken, dass der Organismus selbstthätig saure und alkalische Verbindungen schaffen kann, die ganz anderen Principien ihre Entstehung verdanken, als dem einfachen Gesetz gegenseitiger Wirkung von Alkali und Säure aufeinander, und dass

Digitized by Google

damit die Verhältnisse so complicirt werden, dass aus der zeitlich vereinigten Ausscheidung von Säure hier und Alkali dort ein causaler Zusammenhang keineswegs geschlossen werden darf.

Die Ergebnisse meiner Studien kann ich in den Sätzen zusammenfassen:

1. Die Alkalescenz des Blutes wird durch den Act der Salzsäuresecretion im Magen in den ersten 3 Stunden nach einer reichlichen Mahlzeit nicht gesteigert.

2. Eine directe Beziehung zwischen der Abnahme der Acidität des Harnes nach einer Mahlzeit und der Salzsäureabscheidung im Magen lässt sich durch meine Versuche weder erschliessen noch abweisen.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Binz in Bonn, in dessen Pharmakologischem Institut die Untersuchungen angestellt wurden, für die liebenswürdige Ueberlassung der reichen Hülfsmittel des Institutes zum Zwecke der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Giessen, October 1886.

Digitized by Google

XVI.

Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der acuten Morphinvergiftung und des Antagonismus zwischen Morphin und Atropin.

Von

Dr. Hermann Lenhartz,

Docent für innere Medicin in Leipzig.

Auf Grund einer klinischen Studie, die im D. Archiv für klinische Medicin veröffentlicht wird, kam ich zu dem Resultate, dass aus dem vorliegenden klinischen Materiale weder die Theorie eines einseitigen physiologischen Antagonismus zwischen Morphin und Atropin, noch die Lehre gezogen werden dürfte, dass man berechtigt oder gar verpflichtet wäre, acute Morphin- oder Opiumvergiftungen mit Einspritzungen von schwefelsaurem Atropin zu behandeln.

Indem ich auf die eingangs erwähnte Arbeit verweise, werde ich an dieser Stelle die Momente, welche mich zu jener Schlussfolgerung hinleiteten, nur kurz skizziren.

Zunächst muss ich mit wenigen Worten drei eigene Fälle, die mein Bedenken gegen die antidotarische Lehre wachriefen, erwähnen.

Der erste Kranke erhielt im tiefen Morphincoma, bei dem die Athmung in bedrohlicher Weise aussetzte und Trismus und heftige Convulsionen häufig aufeinander folgten, 1½ mg Atropin in zwei getrennten Dosen. Ausser Dilatation der Pupillen wurde nicht der geringste Effect erzielt. Jene schweren Erscheinungen bestanden noch etwa 12 Stunden in gleicher Stärke fort.

Dem zweiten Kranken wurden 2 Stunden nach einer subcutanen Injection von 0,03 g Morphin, die alsbald von tiefem Coma gefolgt war, 2½ mg Atropin auf 1 mal injicirt. Etwa 2 Stunden später wurden die Pupillen weiter und konnte mit der bis jetzt ununterbrochen fortgesetzten künstlichen Athmung aufgehört werden. Dagegen trat fortschreitende Verschlechterung des schon mässig beschleunigten Pulses ein, der bald auf 160, 180—200 anstieg. Ohne die geringste Einwirkung auf Coma und Convulsionen erfolgte der Exitus letalis.

Digitized by Google

Der dritte Kranke hatte sich mit 95 cg Morphin vergiftet und wurde etwa 5—6 Stunden später comatös gefunden. Nachdem infolge fortgesetzter künstlicher Athmung der Puls regelmässig zu fühlen war und die natürliche Athmung regelmässig erfolgte, erhielt der Kranke 2 mg Atropin in zwei getrennten Gaben. Ein merklicher Effect trat nicht ein.

Von diesen Fällen darf ich mit voller Sicherheit behaupten, dass der günstige Ausgang im 1. und 3. Falle nicht dem Atropin zu danken ist, während im 2. Falle ein deletärer cumulativer Effect wohl nicht ganz ausgeschlossen werden kann.

Bei den in der Literatur niedergelegten — nicht selten nur kurz wiedergegebenen — Krankenberichten ist ein mit gleicher Bestimmtheit abgegebener Ausspruch nicht erlaubt. Immerhin sind folgende Punkte wohl zu berücksichtigen.

Aus einer vergleichenden Uebersicht von 132 Fällen geht hervor, dass 59 mit einem Belladonnapräparat behandelte Fälle 38 Proc., während 72 ohne ein solches behandelte Vergiftungen nur 15 Proc. Mortalität ergaben.

Weiterhin lehrt eine Analyse der Einzelfälle, dass bei allen mit Belladonna behandelten Vergiftungen stets viele andere wirksame Mittel ausser jenem zur Anwendung gekommen sind.

Vor Allem aber muss die systemlose Art und Weise der antidotarischen Therapie skeptisch machen. Wenn wir sehen, dass von dem auf diesem Gebiet erfahrensten Praktiker Johnston (Shanghai) nie unter 3 cg, meist 6 cg Atropin gegen eine schwere Opiumvergiftung angewandt — von zahlreichen anderen Autoren aber Dosen von nur ½—1—1½ mg Atropin empfohlen werden; wenn wir hören, dass der eventuell günstige Ausgang mit gleicher Bestimmtheit von beiden Seiten in Anspruch genommen wird — so sind unsere Bedenken gegen eine solche therapeutische Methode wohl begründet. Auch der Umstand, dass Johnston für jeden schweren Fall, in dem Coma mit kleinem schnellem Pulse sich findet, das Atropin angezeigt hält, während Binz unter diesen Umständen Bedenken trägt und überhaupt zu grosser Vorsicht räth, muss aufs Neue stutzig machen.

Werden uns ausserdem Beobachtungen bekannt, aus denen ein schädlicher Einfluss des Atropins mit grosser Wahrscheinlichkeit gefolgert werden darf, so sind wir unbedingt berechtigt, der Empfehlung der antidotarischen Lehre mit Bedenken zu begegnen.

Endlich aber lässt ein genaues Studium zahlreicher, schwerster acuter Opium-Morphinvergiftungen, die ohne ein Belladonnapräparat den Ausgang in Genesung nehmen, den Schluss zu, dass wir kaum

Digitized by Google

genöthigt sein dürften, nach anderen Mitteln bei der Behandlung jener Zustände zu suchen.

Aus allen diesen Gründen konnte ich nicht die Ueberzeugung gewinnen, dass die Anwendung des Atropins auf den Verlauf und Ausgang der acuten Opium-Morphinvergiftung beim Menschen einen entscheidenden Einfluss ausübt.

Es fragt sich daher, ob derselbe aus den bereits vorliegenden Resultaten des Thierexperimentes mit Sicherheit zu folgern ist oder nicht.

Zuvor möchten wir bemerken, dass gerade bei der Morphinvergiftung des Thieres die schon oft aufgeworfene Frage über die Zulässigkeit der Uebertragung des Thierversuchs auf den Menschen wohl zu beachten ist. Steht es doch fest, dass das Morphin für die meisten Thiergattungen ein weit ungefährlicheres Gift darstellt als für den Menschen, dass dieser schon mit dem 20.—30. Theil der Dose tödtlich vergiftet werden kann, die für jene kaum gefährlich ist. Berücksichtigen wir ferner, dass die Empfänglichkeit der verschiedenen Thierspecies ebenfalls sehr variabel ist, so leuchtet die Unmöglichkeit einer unbedingten Uebertragung der experimentellen Ergebnisse von dem Thiere auf den Menschen zur Genüge ein. Es kann sich also nur darum handeln, ob es erlaubt ist, aus dem Thierexperiment gewisse physiologische Schlüsse über die Wirkungsweise der beiden Alkaloide zu ziehen, die eine Beurtheilung der eventuell antagonistischen Wirkung gestatten. Dies ist aber zuzugeben, da der Versuch lehrt, dass die in der Wirkungsart des Morphium auf Mensch und Thier wahrgenommenen Abweichungen hauptsächlich quantitative sind.

Eine endgültige Entscheidung ist aber von dieser Seite sicher nicht zu erwarten.

Aus der grossen Reihe der seit 1864 über die vorliegende Frage angestellten Thierexperimente verdienen eigentlich nur die von Binz und Heubach veröffentlichten Ergebnisse besondere Berücksichtigung, da dieselben auf physiologischer Grundlage fussen und deshalb von den eignen und anderen Autoren gleichsam als theoretische Begründung der antidotarischen Atropinbehandlung angesprochen sind.

Anmerkung. Auf eine selbst skizzirte Wiedergabe der bezüglichen Literatur müssen wir, besonders mit Rücksicht auf den uns zugemessenen Raum verzichten. Wir dürfen dies um so eher, als dieselbe zum grössten Theile ausführlich von Heubach[1]) wiedergegeben ist. Die

1) Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Dieses Archiv. 1878. S. 31 ff.

Digitized by Google

von diesem unberücksichtigt gebliebenen Versuche von Mitchell, Keen und Morehouse[1]) und von Erlenmeyer[2]) sind für die Entscheidung unserer Frage unmaassgeblich, da von diesen Autoren, wie sich von selbst versteht, nur minimale Giftmengen beim Menschen zur Anwendung kamen.

Binz[3]) beobachtete 1878 bei der Narkose eines 2,5 Kilo schweren, durch 0,075 Morphin vergifteten Hundes, dass durch 0,5 mg Atropin eine erhebliche Steigerung der Herz- und Athemthätigkeit und merkliche Aufbesserung des gesunkenen Blutdruckes eintrat. Diese Wahrnehmung führte zu einer grösseren Reihe von Versuchen, die von Heubach publicirt sind. Heubach fand als Atropinwirkungen:

1. Erwachen der Thiere aus der Narkose,
2. Tieferwerden der seichten, oberflächlichen Athmung,
3. Auftreten enormer Pulsbeschleunigung,
4. Bedeutende Steigerung des Blutdruckes,

und theilt 6 Versuche mit, die hier kurz skizzirt folgen mögen.

1. 4,57 Kilo Hund erhält um

8 h 35 m	0,1 Morphin, darnach ist
9 h 55 m	Puls 48. Er erhält weiter
10 h 10 m	0,05 Morphin und ist
10 h 40 m	der Blutdruck 60—80 mm.
10 h 53 m	Atropin 0,002, darauf
10 h 58 m	Blutdruck 80—100,
11 h 5 m	= 120—140,
11 h 25 m	= 100—120, Puls 180.
11 h 30 m	= 140, Temp. 35,4.

Der Hund erhielt 0,032 Morphin pro Kilo.

2. 2,3 Kilo Hund erhält in 1 Stunde auf 2mal zusammen 0,075 = 0,032 Morphin pro Kilo.

Der nach Morphin zwischen 100—115 schwankende Blutdruck steigt nach Atropin auf 130—140. Der Puls erhebt sich von 52 auf 200, die Temperatur von 35,2 auf 35,4.

Keine Aenderung der Narkose!

3. 5,0 Kilo Hund erhält 0,15 Morphin in 15,0 Lösung.

Druck steigt von 60—80 mm nach Atropin auf 105—110—120—125—100 mm.

Das Thier erhielt 0,029 Morphin pro Kilo. „Das betäubte Sensorium wurde erregt."

4. 2,5 Kilo Hund erhält um

9 h 45 m	0,1 Morphin,
10 h 15 m	0,05 Morphin.
11 h 3 m	Blutdruck 60—80.
11 h 5 m	Atropin zu 0,001 injicirt.
11 h 6 m	Blutdruck 160—170 mm.

1) Frommhold's Dissertation. Leipzig 1869.

2) Der Antagonismus zwischen Atropin und Morphin. Berliner klin. Wochenschrift. 1866. S. 13.

3) Intoxicationen in Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten. 1878.

Digitized by Google

Der bis dahin irreguläre und auf 45 verlangsamte Puls steigt auf 200.
Um 12 h. 6 m. war der Blutdruck 90—100!
Das Thier schleppt das Hintertheil.
Das Thier erhielt 0,05 pro Kilo.

5. Hund von 3,5 Kilo. Um 9 h. 50 m. 0,2 Morphin, 10 h. 32 m. 0,01 Morphin, kurz zuvor (10 h. 29 m.) 0,001 Atropin. Der um 10 h. 26 m. zwischen 80—100 schwankende Blutdruck wird um 10 h. 40 m. zwischen 175 und 180 mm gefunden.
Auf 1 Kilo Hund kam 0,05 Morphin.

6. Das 2,6 Kilo schwere Thier wird zur Aufnahme einer Respirationscurve benutzt. Um 10 h 15 m erhält es 0,2 Morphin, um

10 h 51 m
11 h 1 m } je 0,002 Atropin.
11 h 16 m

Der auf 48 herabgesetzte Puls wird auf 200 beschleunigt.

„Die einzelnen Athemzüge, welche während der Dauer der Morphinwirkung seicht und oberflächlich ausfielen, wurden nach der Atropineinspritzung sichtlich tiefer und ergiebiger, blieben dabei regelmässig, nahmen aber an Frequenz ab."

Obschon Binz[1]) dafür hält, dass, „wer kymographische Curven und die zu ihnen gehörenden kurzen Protokolle zu lesen versteht und von den Vorfragen Kenntniss hat, einen durchsichtigeren Beweis als den gegebenen nicht verlangen wird", erschien es mir aus mancherlei Gründen angezeigt, die Heubach'schen Versuche zu wiederholen und durch eventuelle Modificationen mir ein eigenes Urtheil zu bilden, ob beim Hunde eine antagonistische Wirkung zwischen den beiden Alkaloiden sich feststellen lässt.

Von vornherein kann ich bemerken, dass ich die Richtigkeit der Heubach'schen Ergebnisse bezüglich des Verhaltens von Puls und Blutdruck bestätigt habe. Ich habe gefunden, dass die schon nach leichter Morphinvergiftung auftretende Pulsverlangsamung und Blutdruckdepression durch kleine Dosen Atropin sicher gehoben werden kann, dass also in der That bezüglich dieser Theilerscheinungen ein gewisser Antagonismus besteht.

Damit ist aber für die Therapie noch nichts gewonnen; es war vielmehr noch nachzuweisen, dass dem Leben des Menschen und des Thieres durch die Pulsverlangsamung und Blutdruckdepression eine wirkliche Gefahr droht. Für den Menschen haben wir in der klinischen Studie das Bezügliche hervorgehoben. Für den Hund steht der Beweis noch aus. Denn Binz und Heubach haben — dies

1) Ueber den arteriellen Blutdruck bei Morphinvergiftung. Deutsche med. Wochenschrift. 1879.

Digitized by Google

lehrt schon unser erster Versuch — bei ihren Experimenten viel zu geringe Vergiftungsgaben angewandt und nicht in einem einzigen Falle eine schwere Vergiftung, sondern nur ungefährliche Narkose erzeugt; dem Leben ihrer Versuchsthiere drohte also nicht die geringste Gefahr.

Bei der vorliegenden Frage aber kann es sich meiner Meinung nach nicht darum handeln, ob nur dieses oder jenes Symptom der Vergiftung durch das Antidot beseitigt wird. Kommt dem Atropin nur die Wirkung zu, die Pulsfrequenz und den Blutdruck zu steigern, so können wir es nicht als Antidot, sondern nur als ein symptomatisches Mittel ansehen und den gleichen Effect vom Kampher und Aether erwarten. Als physiologisches Antidot (L. Lewin[1])) aber muss das Atropin im Stande sein, die Functionsstörungen zu verhindern oder aufzuheben, welche das Leben der Thiere bei der acuten Morphinvergiftung in zweifelloser Weise gefährden.

Wir hatten uns also zunächst die Frage vorzulegen, ob das Leben der schwer morphinisirten Hunde durch die von Binz und Heubach bezeichneten Momente bedroht wird, und zweitens die Causa mortis festzustellen.

Kam es uns bei der angegebenen Fragestellung aber darauf an, gefährliche oder tödtliche Vergiftungen zu Stande zu bringen, so mussten sehr grosse Morphingaben zur Anwendung kommen, da schon Claude Bernard[2]) gefunden hatte, dass von einem 7—8 Kilo schweren Hunde noch 2,0 Morphin vertragen wurden. Ich verwahre mich daher schon von vornherein gegen eine Bemängelung der bei meinen Versuchen angewandten zahlreichen Injectionen.

Es schien mir in erster Linie angezeigt, ein möglichst genaues Bild der acuten Morphinvergiftung des Hundes festzustellen, weil es nur dann möglich war, die Modificationen, welche durch das Atropin gesetzt werden, genau prüfen zu können.

Wenn ich bei der Schilderung der Symptome vieles schon Bekannte wiederhole, so glaube ich doch ein abgerundeteres Bild bieten zu können, als es bisher gegeben ist.

Aus unserer früheren Darlegung leuchtete ein, dass über die antidotarische Wirkung des Atropins nur dann ein Urtheil abzugeben war, wenn dasselbe bei solchen Vergiftungen zur Anwendung kam, die höchst wahrscheinlich mit dem Exitus letalis endeten. Diesen aber konnten wir nach unseren Versuchen mit einer gewissen Sicher-

1) Lehrbuch der Toxikologie.

2) Schmidts Jahrbücher. 124. Bd. S. 282—284.

Digitized by Google

heit vorhersagen, wenn dem Hunde eine bestimmte Menge Morphin pro Kilogramm Körpergewicht eingeführt war und gewisse Symptome auf das tödtliche Ende hindeuteten. Ich weiss sehr wohl, dass die Berechnung der Giftdosis pro Kilo Gewicht manche Fehlerquellen einschliesst; da es aber gemeiniglich so geschieht, habe ich es der besseren Uebersichtlichkeit wegen ebenso gehalten und theile zunächst folgende Angaben mit.

Den Ausgang in Genesung beobachtete ich in 7 Versuchen nach Einverleibung von 0,13, 0,16, 0,25, 0,28 und 1 mal nach 0,46 Morphin pro Kilo Hund, während der Tod auf 0,59, 0,51 0,39, 0,27 eintrat.

Diese Zahlen beleuchten die Schwierigkeit der Prognose im Einzelfalle und der Beurtheilung des Werthes der antidotarischen Behandlung. Nur durch eine erhebliche Vermehrung der Versuche lässt sich eine grössere Sicherheit gewinnen.

Ueber die Methode, die wir bei unseren 18 Versuchen befolgten, habe ich zu bemerken, dass wir dazu gezwungen waren, das Gift in mehr oder weniger rasch sich folgenden Theildosen einzuführen, da es unmöglich erschien, die zu einer schweren Vergiftung durchaus nöthige grosse Gesammtmenge Morphin auf einmal einzuführen. Wir benutzten in jedem Falle frisch präparirte Lösung — (meist 3 proc.) von Morphium sulfuricum und haben dieselbe bald intravenös, bald und am häufigsten subcutan injicirt. Und zwar zogen wir in der Regel wiederholte Einzelinjectionen mit der Pravaz'schen Spritze vor, während wir einige Male die Lösung continuirlich unter schwachem Druck durch eine an der Bauchseite subcutan eingeführte stärkere Hohlnadel infundirten. Da wir zu den Einzelinjectionen jedesmal wechselnde Hautstellen wählten, erfolgte in diesen wie in den anderen Fällen stets ausserordentlich prompte Resorption.

Beginnen wir jetzt mit der Darstellung der Symptomatologie der Vergiftung.

Wenige Minuten nach der Injection von einigen (3—6) cg Morphin prägt sich bei dem Thiere ein mehr oder weniger rasch zunehmender Stupor aus. Fast regelmässig sehen wir häufige Leck- und Schluckbewegungen, nicht selten stärkere Salivation und besonders bei etwas gefülltem Magen ein- oder mehrmaliges Erbrechen. Auch folgen meist wiederholte, anfangs feste, bald flüssige Stuhlentleerungen mit nicht seltenem Tenesmus. Der Hund wird rasch träger, nimmt eigenthümlich steife ungelenke, stehende Haltung, darnach sitzende und schliesslich matte Bauch- und Seitenlage ein. Er läuft anfänglich bei Hautreizen oder Drohungen noch fort, bald aber reagirt er gar nicht mehr und schläft ein. Während zu Anfang, d. h.

Digitized by Google

kurze Zeit nach den allerersten Injectionen gar nicht selten eine lebhafte Steigerung der Pulsfrequenz von 120—140—200, sowie relativ häufiger der Athemzüge von 16—140, 36—100, 20—240 oder beider Functionen gleichzeitig beobachtet wird, stellt sich bei einiger Dauer der Vergiftung (spätestens nach 20—25 Minuten), in der Regel schon vom Beginn ein Stadium dauernder Pulsverlangsamung ein, der gewöhnlich eine mässige, seltener erhebliche Abnahme der Athemfrequenz entspricht.

Bleibt das Thier ungestört, so schläft es ununterbrochen fort und ist bisweilen, wie in Versuch 4, schon nach Einverleibung von sechs Spritzen 3 proc. Morphinlösung kaum zu erwecken; meist aber tritt erst nach längerer Zeit und fortgeführter Vergiftung der eigentliche narkotische Schlaf ein. Bisweilen reagirt das Thier aber selbst noch bei der 10. Injection, wie in Versuch 5; ja es kommt ab und zu trotz — vielleicht auch infolge — rasch fortgesetzter schwerer Vergiftung gar nicht zu einer so tiefen Narkose, wie durch Chloroform, so dass die Thiere bei sehr lautem Geräusch schon frühzeitig auffahren. Während der Lidreflex zu keiner Zeit selbst bei schwerster, verhältnissmässig rasch tödtlicher Vergiftung fehlt, ist in der Regel auch die Einführung der Nasencanüle nicht möglich, so dass es kaum gelingt, eine Respirationscurve aufzunehmen. Die Schmerzempfindung ist aber stets schon frühzeitig nahezu aufgehoben, die Präparation der Cruralis schon nach der 5. oder 6. Injection ausführbar, ohne Klagelaute auszulösen; nur das zufällige Eindringen starker Sodalösung ruft regelmässig auch in späten Stadien (z. B. beim Wechsel der verstopften Canüle) lebhafte Schmerzäusserungen hervor.

Die wenige Minuten nach den ersten Injectionen beginnende Verengerung der Pupille geht in dem beschriebenen Stadium der Narkose in stärkste Myosis über; Haut und Sehnenreflexe sind meist normal, können aber auch fehlen.

Puls und Athmung bleiben fast regelmässig in diesem Stadium verlangsamt und gehört namentlich die Pulsverlangsamung zu den auffälligsten Erscheinungen der acuten Morphinvergiftung; sie findet sich nicht in jedem Falle — wie das abweichende Verhalten in den Versuchen 6 und 7 lehrt — ist aber meist sehr ausgesprochen, derart, dass die Pulsziffer von 90 auf 36, 130 auf 36, 120 auf 44, 140 auf 48, 88 auf 42, 130 auf 48, 116 auf 30 herabgesetzt sein kann. Dabei ist die Qualität nie beunruhigend gestört, meist auffallend gut; stets ist der Puls überall zu fühlen und häufiger regelmässig als irregulär, ab und zu mit den Athemzügen wechselnd im Rhythmus.

Digitized by Google

Die Athemzüge sind ebenfalls verlangsamt, aber meist tiefer und ergiebiger; sie sind — abgesehen von dem initialen Stadium vermehrter Frequenz — fast stets regelmässig und bieten nicht selten nur die Abweichung dar, als häufig auf der Höhe des sehr tiefen Inspiriums ein wechselnd kurzer Stillstand eintritt, dem auffällig saccadirtes Exspirium folgt.

Alle bisher geschilderten Erscheinungen lassen eine Gefahr für das Leben der Thiere absolut nicht erkennen, so dass die Thiere ohne jede Medication und besondere Vorsichtsmaassregeln sich von diesem Grade der Vergiftung rasch erholen.

Fährt man aber mit den Injectionen fort, so beobachtet man bald kurze Zuckungen, bezüglich lebhafte krampfartige Stösse; vor Allem tritt constant eine bald rascher, bald langsam und allmählich zunehmende Steigerung der Reflexe auf, die fast stets am Hintertheil beginnt, an dem häufig starke Rigidität und abwechselnd lebhaftes Zittern der Muskeln bemerkbar wird. Gewöhnlich dauert dieser Zustand nur kurze Zeit an; mehr und mehr tritt allgemeine Unruhe ein. Das Thier fährt bisweilen nach irgend einem Reiz, häufiger ohne wahrnehmbare Ursache erschreckt auf, sinkt aber meist ermattet wieder um, ohne je völlige Ruhelage zu finden. Die Pupillen werden jetzt zunehmend weiter.

Bei wechselnder Reflexerregbarkeit steigert sich die Unruhe, je nach der Schwere der Vergiftung, in mehr oder weniger excessiver Weise. Bald treten kaum noch aussetzende Zuckungen auf und folgen eigentliche Convulsionen. In einigen unserer Fälle erschienen dieselben zunächst unter dem Bilde des Kopfschüttelkrampfes (15, 16).

In diesem Stadium maximaler Reflexerhöhung läuft das Thier bisweilen noch ohne auffällige motorische Behinderung; es folgt der Lockung, giebt das Pfötchen u. s. f. In der Regel sucht es sich scheu zu verkriechen oder durch die Thüre zu entweichen. Bei jedem lauten Geräusch fährt es zusammen und wird dann nicht selten von stärkeren Zuckungen befallen. Die Pupillen sind jetzt maximal erweitert.

Oft kommt das Thier gar nicht mehr zur Ruhe; unaufhörlich folgen stärkere und schwächere Zuckungen aufeinander; versucht es fortzulaufen, so wird es meist durch Reflexzuckungen daran gehindert und in Bauchlage rückwärts gezogen. Es verliert selbst im Sitzen das Gleichgewicht und überschlägt sich bald vor-, bald seitlich oder rückwärts.

Jederzeit kann jetzt ein mehr oder weniger schwerer Tetanus das Bild unterbrechen; bisweilen aber wird schon nach sehr kurzer

Digitized by Google

Dauer der Reflexsteigerung und der allgemeinen convulsiven Unruhe ein schwerer Tetanus beobachtet. So trat in Fall 4 erst nach 4 bis 5stündiger, in Fall 5 nach kaum einstündiger Dauer der Reflexerhöhung der erste Starrkrampf ein. Diese Anfälle laufen meist mit excessiver Heftigkeit ab, dauern 1/4—1 Minute und unterscheiden sich in nichts von den Streckkrämpfen bei der Strychninvergiftung.

Erst mit diesen Anfällen treten schwere Athemstörungen ein; es beginnt bisweilen auffällig jagende, keuchende Athmung, wie man sie beim stark gehetzten Hunde beobachtet. In der Regel aber wird die Respiration nur vorübergehend durch die ersten Tetanusattacken unterbrochen, wie in den Beobachtungen 4 und 5 und wird in den Pausen bald ruhige Athmung bemerkt. Im Anfalle selbst ist die Athmung natürlich sehr gestört, erfolgt unregelmässig mit keuchendem, stossweisem Exspirium und setzt infolge der allgemeinen Muskelstarre fast regelmässig einige Zeit gänzlich aus. Gerade darin liegt die Hauptgefahr, und stets konnten wir entweder auf der Höhe des Tetanus oder unmittelbar nach demselben die Hunde zu Grunde gehen sehen.

Während und unmittelbar nach den Anfällen ist der Puls sehr wechselnd; anfänglich meist sehr beschleunigt, ist die Herzaction auf der Höhe des Anfalles kaum zu beurtheilen, wird beim Abklingen des Tetanus sehr unregelmässig — ähnlich wie beim Delirium cordis.

Kräftige Thiere können mehrere, 3—4, heftigste derartige Anfälle überstehen und in den Pausen ziemlich ruhige Athmung und regelmässigen, verlangsamten Puls, daneben auch eine gewisse Erschöpfung darbieten.

In den schweren, mit heftigen Tetanusattacken complicirten Fällen erfolgt die Erholung erst nach 1—2 oder 3 Tagen. Hervorzuheben ist, dass ein Thier, welches nach 0,28 Morphin pro Kilo am Leben blieb, an den drei auf den Versuch folgenden Tagen eine exquisite psychische Veränderung darbot.

Das zuvor muntere und sehr zuthunliche Thier war in seinem ganzen Verhalten höchst seltsam alterirt; es frass und soff nichts und knurrte, fletschte die Zähne, kurz, benahm sich wie ein recht böser Hofhund. Aus dem geöffneten Käfig stürzte es in wilden Sätzen davon und war kaum einzufangen. Am 4. Tage waren alle krankhaften Symptome verschwunden. (Im Uebrigen siehe Versuch 4.)

Das tödtliche Ende erfolgt — wie wir schon hervorhoben — ausnahmslos im Tetanus oder unmittelbar nach demselben. Regelmässig sistirt im Anfalle die Athmung und hört einige Secunden

Digitized by Google

später der Herzschlag auf. Gelingt es der künstlichen Athmung durch Compression des Thorax die Respirationen wieder hervorzurufen, so beginnen aufs Neue die Starrkrampfattacken, denen das Thier dann bald erliegt. In vielen Fällen löst die künstliche Athmung keinen einzigen spontanen Athemzug mehr aus.

Die Körperwärme wird durch die Vergiftung stets und oft beträchtlich herabgesetzt. Unterschiede bis zu 5,2° C. kamen vor. Es muss dazu bemerkt werden, dass die Thiere, bei denen tiefe Depression stattfand, lange Zeit gefesselt waren. Nur beim Hund 4 trat noch vor der eigentlichen Fesselung eine Herabsetzung von 4,3° C. ein. Bei den gar keiner Fesselung unterworfenen Thieren betrug die Temperatur Verminderung (im Rectum) um 1,0—1,3—2,7° C. — Während des tetanischen Stadiums wurde ein Ansteigen nicht beobachtet.

Die Frage nach der Causa mortis bei der acuten Morphinvergiftung des Hundes darf auf Grund dieser Versuche wohl mit aller Sicherheit beantwortet werden. Wie bei der Strychninvergiftung und dem Tetanus traumaticus erfolgt auch hier der Tod durch die Behinderung bezw. Sistirung der Athmung infolge der Krämpfe und durch die centrale Erschöpfung, welche die letzteren hervorrufen.

Ich bemerke ausdrücklich, dass es mir fern liegt, dasselbe für den Menschen behaupten zu wollen.

Das Verhalten des Blutdruckes und der Pulsfrequenz habe ich in 5 Versuchen am Kymographion festgestellt. Oben ist schon bemerkt, dass ich — in Uebereinstimmung mit Binz und Heubach — in den ersten Stadien eine auffällige Pulsverlangsamung constatirte. Die einzelnen Pulse waren übrigens ausserordentlich ergiebig und zeigten Druckschwankungen bis zu 36—42 mm an, durch die eine erhebliche Propulsivkraft des Herzens illustrirt wird.

Ist es nun auch vom physiologischen Standpunkte nicht gestattet, eine directe Abhängigkeit des Blutdruckes von der Pulsfrequenz zu statuiren, so leuchtet doch ein, dass bei einer so beträchtlichen Verlangsamung des Pulses bis auf 27 Schläge pro Minute der Mitteldruck eine Erniedrigung erfahren muss. Durch diese Betrachtung werden die niederen Werthe, die ich für den mittleren Druck fand, wohl verständlich, und ist es müssig, nach anderen Ursachen zu suchen. Uebrigens kann es im weiteren Verlaufe der Vergiftung zu spontanem Ansteigen der Pulsfrequenz und Blutdruckhöhe kommen.

Digitized by Google

Im Versuch 11 fand sich nach Injection von 0,27 Morphium ein mittlerer Druck von 159, der rasch auf 124 herabging; dann schwankte derselbe zwischen 135—120, 118, 104, 116. Sieht man von der ersten vorübergehenden Höhe ab, so bleibt immerhin eine merkliche Differenz. In dem weiteren Falle dagegen finden wir wenige Minuten nach der reichlichen Gabe von 0,69 Morphin den Blutdruck noch zwischen 126—116 schwanken; die fortgesetzte Vergiftung beantwortet derselbe mit weiterem Sinken bis 84, 80, 71. Dann beginnt mit wachsender allgemeiner Unruhe ein spontanes Ansteigen des Blutdruckes, der gegen Ende des Versuches wieder die anfängliche Höhe behauptet.

Die Beobachtung 12 zeigt rapides Sinken des Blutdruckes von 140 bis 70, obwohl nur 0,26 g Morphin injicirt sind. Im Fall 13 sehen wir dementgegen den Blutdruck nach 0,56 g Morphin noch auf der Höhe von 118 mm, und auch im Versuch 14 tritt keine bemerkenswerthe Depression ein.

Aus Alledem folgt, dass der Blutdruck in der Regel wohl herabgesetzt wird, dass die Depression aber selten hohe Grade erreicht, ferner nicht constant ist und in keinem directen Abhängigkeitsverhältniss zur Grösse der Vergiftungsdosis steht, dass endlich auch nach tiefer Depression ein spontanes Anwachsen des Mitteldruckes beobachtet wird.

Die Ursache der bedeutenden Pulsverlangsamung dürfen wir wohl mit Recht in einer starken und lange fortbestehenden Erregung des Vagushemmungsapparates suchen. Durch Vagotomie ist die Pulsverlangsamung aufzuheben.

Auf diese Weise erklärt sich auch leicht die Wirkung des Atropins, welches durch die Aufhebung der Pulsverlangsamung die Blutdruckdepression beseitigt. Es ist aber zu bemerken, das in Versuch 13 die durch Vagotomie schon erheblich beschleunigte Pulsfrequenz von 200 auf 260 Schläge durch die Atropininjection noch weiter erhöht wird.

Die Athemfrequenz übt keinen auffälligen Einfluss auf die durch Morphin bewirkte Pulsverlangsamung aus. In Versuch 14 wurde, nachdem letztere ausgebildet und etwa 27—36 Schläge pro Minute neben etwas aussetzender und auf 7—8 Respirationen verlangsamter Athmung zu zählen waren, längere Zeit die künstliche Athmung in raschem und noch mehr beschleunigtem Tempo ausgeführt, ohne dass die geringste Einwirkung auf jene beiden Functionen erkennbar wurde.

Ebenso blieben dieselben durch wiederholte Inhalation mit Amylnitrit (14) unbeeinflusst.

Obschon die Versuche, bei denen das Thier sehr lange am Kymographion aufgebunden bleibt, dadurch an Werth einbüssen, dass

Digitized by Google

die Beobachtung durch häufige Gerinnung gestört wird, erscheint es mir doch wichtig, darauf hinzuweisen, dass in einem solchen Falle (14) Puls und Blutdruck dauernd günstig verblieben, bis nach einem 5/4 Minuten langen schweren Tetanus rapides Sinken des Blutdruckes und baldiger Tod eintrat.

Daraus gewann ich von Neuem den Eindruck, dass dem Verhalten von Puls und Blutdruck unmöglich eine entscheidende Bedeutung zukommt, dass dem Leben vielmehr erst durch die Krämpfe die Hauptgefahr droht. Diese vermag aber auch das Atropin nicht abzuwenden.

Hiervon werden wir uns überzeugen, wenn wir an der Hand der Versuche 11—18 die Modificationen überblicken, welche durch das während der Morphinvergiftung eingeführte Atropin hervorgebracht sind.

Am auffälligsten erscheint ohne Zweifel die constante Beseitigung der Pulsverlangsamung oder — wenn diese nicht ausgesprochen oder bereits gewichen war — eine weitere Beschleunigung. Daneben erfährt der gesunkene Blutdruck fast stets eine Steigerung, die aber erneuter Morphinzufuhr nicht Stand hält (12), während die auf Vagotomie folgende Erhöhung des Blutdruckes durch jene nicht herabgesetzt wird (13).

Im Versuch 11 finden wir nach der Atropininjection statt einer Pulsfrequenz von 33 eine solche von 172, 178, statt der Blutdruckhöhe von 107 eine solche von 150 mm.

Im Versuch 12 war der Puls von 124 auf 48 Schläge, der Blutdruck von 140 auf 70 mm herabgesetzt. Auf Atropin wurde die Pulsfrequenz bis 165, der Blutdruck auf 135 mm gehoben.

Die Pulsfrequenz wird aber durch das Atropin zu solcher Höhe gesteigert, dass daraus eher eine Gefahr für das Leben, als ein heilbringendes Symptom zu folgern ist.

Im Versuch 14 stieg die Pulsfrequenz in 8 Minuten von 66 auf 240 Schläge, beim 17. Thier binnen 15 Minuten von 116 auf 292, beim 18. in 7 Minuten von 80 auf 240 Schläge pro Minute.

Weiterhin beobachten wir auch bezüglich der Athmung nicht den geringsten günstigen Einfluss. Im Gegentheil kam im Versuche 14 unter der Atropinwirkung 8—10 Secunden langer inspiratorischer Athmungsstillstand vor und wurde bei dem 18. Thiere bei einer Pulsfrequenz von 196 Schlägen auffällige Irregularität der Respiration wahrgenommen. Die Athmung wurde in mehreren Fällen, besonders auch bei diesem Thier bei Steigerung der convulsiven Symptome fortwährend heftiger, keuchender, so dass die Athemzüge nicht mehr

Digitized by Google

zu zählen, jedenfalls nicht unter 250—300 pro Minute anzunehmen waren.

Mit voller Bestimmtheit ist ferner — im Gegensatz zu Koning und Fröhlich — auszusprechen, dass durch das Atropin die Morphinkrämpfe nicht beseitigt oder auch nur gemildert werden. Vielmehr hatten wir den Eindruck, dass die Tetanusattacken entschieden intensiver auftraten und dass besonders im Fall 18 der Tod der ungewöhnlichen Stärke des terminalen Tetanus zuzuschreiben war.

Dass die sensoriellen Störungen in keiner Weise günstig modificirt werden, lehrt neben den anderen Beobachtungen besonders der 17. Versuch, bei dem erst unter gleichzeitiger Einwirkung des Atropins tiefe Narkose sich ausbildete.

Das Leben wird durch die Einverleibung des Atropins weder verlängert noch erhalten. Der Tod erfolgt auch bei der im Uebrigen eclatanten Wirkung des Atropins im Tetanus.

Nach Feststellung dieser Thatsachen erschien mir eine Vervielfältigung der Versuche überflüssig. Die Causa mortis bedingen bei Hunden mit Sicherheit die tetanischen Krämpfe. Gegen diese ist auch das Atropin völlig machtlos, wie schon a priori anzunehmen war. Kommt es bei zu geringer Morphindosis nicht zu den Tetanusanfällen, so besteht absolut keine Gefahr für das Leben des Hundes. An solchen Fällen den Einfluss des Atropins weiter zu prüfen — schien mir für meinen Zweck müssiges Beginnen. Dieser nöthigte mich vielmehr, grosse, lebensgefährliche Morphingaben einzuführen. In allen diesen Fällen blieb jeder günstige Atropineffect aus.

Wenn wir uns nun fragen, ob es erlaubt ist, nach den Ergebnissen der Versuche die antidotarische Behandlung der acuten Morphinvergiftung des Menschen mit dem Atropin zu befürworten, so werden wir mit einem entschiedenen „Nein“ antworten.

Es sei zugegeben, dass die Hebung des Blutdruckes und der Pulsfrequenz gewisse Vergiftungen günstig beeinflussen und dieser Effect ab und zu durch das Atropin zu Stande kommen kann. Dass derselbe aber jemals bei einer durch eine tödtliche Gabe hervorgerufenen Vergiftung das Leben wirklich zu retten vermag, halte ich sowohl nach dem experimentellen Ergebniss, wie nach dem vorliegenden klinischen Material für völlig unerwiesen.

Es erübrigt noch, auf einige Punkte besonders aufmerksam zu machen, die Witkowski[1]) und Filehne[2]) entgegenzuhalten sind.

---

1) Ueber die Morphinwirkung. Dieses Archiv. 1877.

2) Einwirkung des Morphins auf die Athmung. Ebenda. X. u. XI. Bd.

Digitized by Google

Der erstere Autor giebt an, dass die Einwirkung des Morphin auf den Puls gering sei. Nach ihm ist die Verlangsamung einfach als eine Erscheinung des schlafenden Thieres zu deuten. Es bedarf keiner ausführlichen Widerlegung, dass eine so rasch einsetzende und constante Störung, die über die Narkose hin — in den Krampfpausen und nach Tagen — noch zu beobachten ist, unmöglich in Witkowski's Sinne gedeutet werden darf.

Die von Filehne sorgfältig beschriebenen Aenderungen in der Athmung konnten wir nicht entsprechend beobachten. Wir haben zwar frühzeitig neben der meist vorhandenen Verlangsamung oft aussetzende, aber nie jene regelmässig periodische Athmung angetroffen. Wohl aber beobachteten wir jenen Typus, den Filehne als unregelmässig periodische Athmung beschreibt, im Falle 14 auch noch im späten Stadium und nach fortgesetzter Einverleibung grosser Vergiftungsmengen. Die Athempausen betrugen hier, als das Thier bereits 2,4 Morphin erhalten hatte, meist gegen 8—10", während etwa 7—8—9 Athemzüge ziemlich regelmässig folgten.

Nur mit wenigen Worten möchte ich endlich noch der primären Puls- und Respirationsbeschleunigung gedenken. Während Witkowski nur flüchtig der bisweilen bei Mensch und Thier auftretenden Aufregungszustände gedenkt, beschreibt Calvet[1]) jene Zustände in ähnlicher Weise. Dass das Vorkommen kein ganz zufälliges, erhellt daraus, dass ich unter den 18 Versuchen 6 mal ganz bedeutende Athmungs- und etwa 5 mal weniger ausgesprochene initiale Pulsbeschleunigung antraf. Da dieselbe mit Stupor und Schlafsucht gleichzeitig erscheint, werden wir ihr Auftreten auf den Ausfall der reflexhemmenden Thätigkeit des Grosshirns beziehen dürfen.

A. Versuch 1—9, reine Morphinvergiftungen.

Versuch 1.

Hund von 3,4 Kilo erhält am 18. März 1886 von **3 h. 25 m.** bis **6 h.** im Ganzen 0,56 Morphin. sulfur. (0,16 pro Kilo). Davon entfallen 0,315 auf subcutane, 0,245 auf intravenöse Injection. Von 3 h. 38 m. bis 6 h. 10 m. war das Thier leicht aufgebunden. Mit anfänglichem Erbrechen und öfterem Stuhlabgang stellt sich excessiv beschleunigte Athmung ein, die etwa 8—10 Minuten anhält. Dann beginnt tiefer Schlaf, aus welchem das Thier 4 h. 45 m. erwacht. Von da tritt deutliche Steigerung der Reflexerregbarkeit ohne eigentliche Krämpfe ein.

Losgebunden läuft das Thier mit stark nachschleppendem Hintertheil, zeigt eigenthümliche Zwangsmanègebewegungen und bleibt im Hintertheil paretisch bis zum nächsten Tage. Am 3. Tage ist das Thier völlig gesund.

---

1) Essai sur le morphinisme aigu. Paris 1877.

Digitized by Google

Versuch 2.

Pinscher von 3,4 Kilo erhält am 24. März 1886 von 3 h. 50 m. bis 5 h. 36 m. in toto 1,99 g Morphinsulfat (0,59 pro Kilo) in 47 subcutanen Injectionen an verschiedenen Körperstellen. Vor der Vergiftung Puls 90, Resp. 24. Während der tiefen Narkose zwischen 4 h. 13 m. und 4 h. 35 m. Puls 60—54. Von 5 h. 15 m. an beginnende Reflexerhöhung: zunehmende allgemeine Unruhe, Gurren und Plätschern im Leib, klonische Krämpfe. Um 5 h. 36 m. nach öfterem Erbrechen heftiger Tetanusanfall. Nach häufiger Wiederholung solcher Attacken erfolgt der Tod um 6 h. im schweren Starrkrampf.

Die Herzaction war gegen das Ende des tetanischen Stadiums sehr stürmisch, zwischen 180 und 120 Schlägen in der Minute, häufig wechselnd. Der Lidreflex verschwand etwa 10 Minuten vor dem Tode, kehrte aber bald zurück, um wenige Minuten vor dem Ende ganz zu fehlen.

Versuch 3.

Pinscher von 7,6 Kilo erhält am 1. April 1886 von 3 h. 19 m. bis 4 h. 42 m. (0,246 Morphin subcutan, 0,736 intravenös) = 1,0 g Morphinsulfat (0,13 pro Kilo). Vor der Vergiftung Temp. 39,1, Puls 132, Resp. 40 (offenbar erregt). Von 3 h. 19 m. bis 3 h. 33 m. sinkt der Puls von 132 auf 32 regelmässige, kräftige Schläge. Die meist regelmässige Athmung ist tief, 28—16 pro Minute. Nach dem Aufbinden und infolge der jetzt beginnenden intravenösen Injection tritt vorübergehende Beschleunigung des Pulses bis 72, der Athmung bis 48 ein; bald darnach ist Puls 56—52, Resp. 10—14, sehr tief. Von 4 h. 4 m. beginnt lebhafte Steigerung der Reflexe; während dieses Stadiums bleibt der Puls regelmässig 52—60; Respiration sinkt auf 6, dabei wird 1 mal auf der Höhe der Inspiration einige Secunden langer Athmungsstillstand beobachtet. Kurz vor dem Losbinden ist die Temperatur, welche um 3 h. 46 m. 37,7, um 4 h. 25 m. 35,5 betrug, auf 34,5 herabgesetzt. Beim Laufen wird das Hintertheil absolut gelähmt nachgeschleppt, während der Vorderkörper leicht und natürlich bewegt wird. Oeftere Manègebewegungen.

Am folgenden Abend völlige Erholung, aber noch 3—4 Tage deutliche Herabsetzung der Temperatur und Pulsfrequenz.

Versuch 4.

Dachspinscher von 6,75 Kilo erhält am 27. April 1886 von 8 h. 28 m. bis 9 h. 51 m. zunächst 13 subcutane Injectionen an wechselnden Hautstellen, von 10 h. bis 12 h. 50 m. durch eine unter die Bauchhaut eingeführte Hohlnadel unter geringem Druck 50 ccm 3 proc. Morphinlösung, im Ganzen 1,89 g Morphinsulfat — 0,28 pro Kilo. Vor der Vergiftung Temp. 38,9, Puls 90, Resp. 16. Rasche und gleich tiefe Narkose bei stetiger Verlangsamung des Pulses auf 60, 52, 48, 36. Respiration von 8 h. 35 m. bis 8 h. 54 m. sehr beschleunigt, auf 70, 100, 120, 140, dann allmählich auf 12 und 14 regelmässige und gleich tiefe Athemzüge verlangsamt. Um 9 h. 51 m. Temp. 34,6, Puls 36, Resp. 14. Die anfangs erweiterten Pupillen sind minimal verengt. Von 11 h. 8 m. beginnt die

Digitized by Google

Reflexsteigerung, Unruhe, Winseln. Pupillen werden weit. Puls und Respiration unverändert.

Es beginnen leichte Krampfzuckungen. Etwas Harn, circa 10 ccm werden mit Katheter entnommen. (Alkaloidreaction, sonst nichts Besonderes.)

Losgebunden läuft das Thier anfangs unbeholfen, bald aber mit grösster Schnelligkeit durchs Zimmer, reagirt auf Zuruf, sucht sich des Beisskorbes zu entledigen u. s. w. Von Zeit zu Zeit bleibt es ermüdet liegen und zeigt erheblich gesteigerte Reflexe.

1 h. 10 m. wird das Thier in den Käfig gethan und in die Sonne gestellt.

2 h. 40 m. Liegt im Käfig, fixirt den Ankommenden, erschrickt bei jedem Laut und drohenden Gesten, verzerrt dabei beständig das Gesicht. Herausgenommen läuft es rasch fort, ohne jede Spur einer motorischen Behinderung; folgt der Lockung. Temp. 36,5, Puls 76, nicht ganz regelmässig, mittelvoll; Resp. 16—20, regelmässig. Es besteht enorm gesteigerte Reflexerregbarkeit; sind Reflexe wachgerufen, so folgen fast constant klonische Krämpfe, bald in allgemeiner, bald in mehr beschränkter Ausdehnung. Viel Speichelfluss, häufige Schluckbewegungen.

3 h. 45 m. Oeftere intensive Zuckungen, während das Thier ganz in Ruhe gelassen wird.

4 h. Beständige intensive convulsive Zuckungen.

4 h. 5 m. Gurren im Bauche.

4 h. 15 h. Colossal heftiger Krampfanfall; Thier streckt alle Viere von sich und befindet sich circa 1/2 Minute lang im heftigsten Tetanus, dem klonische Zuckungen folgen. Viel Schaum geht zum Maul ab. Nach dem Anfall Puls 75, kräftig.

4 h. 20 m. Starkes und häufiges Gurren im Leib. Thier offenbar noch sehr matt.

4 h. 34 m. Leichterer tetanischer Anfall. Schäumen. Maximalpupillen.

4 h. 36 m. Oefteres starkes Gurren im Leib. Thier will sich aufrichten, fällt um.

5 h. 8 m. Fast anhaltend convulsive Zuckungen, in den Pausen natürliche Ruhelage.

5 h. 55 m. Langer schwerer Starrkrampf mit sehr reichlichem Schaumabgang.

6 h. 40 m. Die Convulsionen dauern fort, besonders das Gesicht kommt nie in völlige Ruhe, wird stets verzerrt. Thier hört und sieht und versucht der Lockung zu folgen, wird aber durch die ununterbrochenen, bei jeder Willkürbewegung sich einstellenden reflectorischen Convulsionen daran gehindert. Temperatur 35,7, Puls 56, voll; Resp. 20, tief, gleichmässig.

Am 28. April früh 8 h. 20 m. Thier liegt lang ausgestreckt im Käfig, scheint zu schlafen. Beim Angreifen knurrt es, zeigt die Zähne. Herausgenommen läuft es fort und macht solche Sätze, dass es erst nach mehreren Minuten eingefangen wird. Es ist sehr böse, sucht zu beissen, so dass nur mit grosser Vorsicht der Beisskorb anzulegen ist. Temp. 36,6, Resp. 20, regelmässig, sehr tief. Puls 80 und derart irregulär, dass con-

Digitized by Google

stant eine inspiratorische Beschleunigung von 5—6 rasch aufeinander folgenden Schlägen wahrgenommen wird.

Am 29. April. Hat weder gefressen noch gesoffen, ist noch böser wie gestern, knurrt, fletscht die Zähne, bellt und geberdet sich bei der Annäherung geradezu wüthend.

6 h. Nachmittags Temp. 37,9, Puls 75, im Gleichen, Resp. 12.

Am 30. April. Hat um 2 h. etwas gefressen, ist noch sehr wüthend, knurrt und beisst um sich. Die Pulsanomalie noch vorhanden. Temp. 38,5, Puls 80.

Von 1 h. Mittags am 1. Mai ist das Thier wie umgewandelt, zuthunlich, springt freundlich wedelnd an Jeden heran, hat Futter und Wasser gut zu sich genommen. Puls normal.

Am 3. Mai. Die inspiratorische Beschleunigung der Pulsschläge ist nur undeutlich noch vorhanden. Thier völlig gesund.

Versuch 5.

Hund von 6,4 Kilo erhält am 7. Mai 1886 von **9 h. 35 m.** bis **10 h. 18 m.** 14 subcutane Injectionen, sodann nach dem Aufbinden von **10 h. 30 m.** bis **12 h. 80 ccm** 3 proc. Lösung Morphinsulfates auf gleiche Weise wie im vorigen Versuch (im Ganzen 2,92 = 0,46 Morphin pro Kilo).

Vor der Vergiftung Temp. 39,0, Puls 140, Resp. 20. Nach der 3. Injection einige Minuten lang bedeutende Pulsbeschleunigung bis auf 200 Schläge, dann rasche Verminderung auf 90, 80, 68, während die nur flüchtig auf 30 Respirationen gesteigerte Athmung auf 20 und 16 sinkt.

Die anfangs weiten Pupillen werden minimal eng von 10—12 h.

Losgebunden läuft das Thier jetzt ziemlich gut, abgesehen von deutlicher Schwäche des Hintertheiles, das oft niedersinkt und den Hund zum Ruhen nöthigt. Es besteht keine Reflexerhöhung! Wird in den Käfig gethan.

2 h. 43 m. Bisher nur allmählich zunehmende Reflexsteigerung und ab und zu convulsives Zucken beobachtet. Jetzt Tetanus mit reichlichem Schäumen und Urinabgang im Strahl. Dauer des Starrkrampfes fast 1 Minute.

2 h. 45 m. Pupillen weit, starr.

2 h. 46 m. Starker Tetanus.

2 h. 47 m. Liegt erschöpft; athmet tief. Ist sehr scheu, fixirt deutlich, verfolgt ängstlich jede Bewegung, die man ausführt. Fällt auf die rechte Seite.

2 h. 52 m. Puls 88, voll; Resp. 20, gleichmässig.

4—5 h. Meist ruhig. Convulsionen selten, aber fast beständig Verzerrungen oder unruhiges Muskelspiel im Gesicht.

5 h. 13 m. Starker Opisthotonus mit Beisskrämpfen, allmählich in allgemeine Krämpfe und bald in colossal heftigen, 1 volle Minute andauernden Tetanus übergehend. Nach dem Anfall liegt das Thier ruhig (erschöpft) da und reagirt eine Zeit lang fast gar nicht.

5 h. 18 m. Natürliche Ruhelage und Haltung; winselt. Puls 70, Resp. 16.

Digitized by Google

5 h. 36 m. Wieder sehr heftiger Tetanus.

5 h. 55 m. Temp. 36,7; Puls 80, irregulär, ziemlich weich; Resp. 22, sehr tief und gleich. Es besteht oft ungeheuere Unruhe; Thier zerrt beständig an der Kette und wird deshalb in den Käfig gethan. Ab und zu noch Gesichtszucken. Pupillen wie bei Atropinvergiftung.

7 h. Bisher keine bemerkenswerthe Aenderung, kein Krampfanfall wieder beobachtet.

Am 8 Mai früh 9 h. Thier munter, läuft sehr gut ohne jede Spur von Parese des Hintertheiles und ist freundlich — ganz im Gegensatz zu der Veränderung nach dem vorigen Versuch. — Temp. 37,8; Puls 96, irregulär; Resp. 16, regelmässig, tief.

Am 9. Mai. Frisst und trinkt. Puls 90, kräftig. Thier normal.

Versuch 6.

Pinscherhündin von 3,68 Kilo erhält von 9 h. 3 m. bis 11 h. 18 m. mit 39 subcutanen Injectionen in toto 1,46 g Morphin = 0,39 pro Kilo. Das Thier bleibt während der ganzen Zeit ungefesselt. Um 9 h. 2 m. ist Temperatur 39,2, Puls 128, Respiration 18. Nach kurz vorübergehender Steigerung der Pulsfrequenz auf 140—152 Schläge beginnt mässige Verlangsamung, auf 80—68 Schläge. Die Athmung bleibt dauernd auf 24—44 beschleunigt, obwohl ruhiger Schlaf mit engen Pupillen anhält.

Von 10 h. 25 m. beginnt die Reflexerhöhung. Thier erwacht aus dem Schlaf, setzt sich, zeigt öftere Zuckungen, grosse Unruhe. Dabei entschiedene Steigerung der Pulsfrequenz, die von jetzt dauernd zwischen 112—120 schwankt, während die Respiration nur vorübergehend etwas aussetzt, meist gegen 20 und ziemlich tief verläuft.

Von 10 h. 43 m. bis 11 h. 25 m. treten öfters wiederholte, meist kurze Krampfanfälle ein und ist fast ununterbrochenes Muskelzittern zu beobachten.

11 h. 28 m. Auf den Boden gesetzt, versucht das Thier fortzulaufen, wird aber durch die sofort wachgerufenen Reflexzuckungen daran gehindert. Auch verliert es im Sitzen oft das Gleichgewicht und überschlägt sich bald vorn oder hinten, bald seitlich. Es besteht anhaltende Unruhe, oft hastig keuchende Athmung, die manchmal pro Minute bis 120 und 140 steigt und unregelmässig verläuft. Bei jedem Geräusch fährt das Thier zusammen und kugelt dann meist vornüber. Häufig tritt aber beim ruhigen Sitzen und ohne bemerkbaren Reiz lebhafter klonischer Krampf der Nacken- und Rückenstrecker ein, so dass das Thier sich nach hinten überschlägt. Bei dem Streben, wieder bequeme Sitzlage einzunehmen, treten von Neuem lebhafte Krämpfe — wie es scheint durch die stossweise Berührung des Bodens mit den Beinen — auf und dauert es stets einige Zeit, bis das Thier jene Ruhelage erreicht.

Es wird aber kaum 10 Secunden diese — scheinbare — Ruhe eingehalten, stets treten von Neuem meist — wenn nicht immer reflectorische — Muskelkrämpfe ein und wiederholt sich dasselbe Bild. Pupillen maximal erweitert.

11 h. 45 m. Temp. 38,8.

Digitized by Google

11 h. 54 m. Nachdem der geschilderte Zustand bisher ohne Unterbrechung gedauert hat, stellt sich jetzt ein colossal heftiger Streck-tetanus ein, der volle 3/4 Minute anhält; es folgen ununterbrochene klonische Zuckungen, bis um

11 h. 56 m., dann tritt vorübergehende Ruhe ein, die von Neuem von heftigen Zuckungen abgelöst wird.

11 h. 57 1/2 m. Zweiter kürzerer, aber ebenso heftiger Tetanus; Darmgeräusche.

11 h. 59 m. Respiration setzt aus, wird künstlich fortgesetzt; mit dem ersten wahrnehmbaren spontanen Athemzug treten sofort wieder lebhafte Krämpfe ein.

12 h. 4—5 m. geht die Athmung ziemlich gleichmässig von Statten, circa 24. Puls schwankt zwischen 140—180. Herzschlag sehr kräftig.

12 h. 8 m. Von Neuem sehr heftige Streckkrämpfe; stossweise, von lautem Stöhnen begleitete Exspiration. Athmung setzt von Neuem aus. (Künstliche Athmung.)

12 h. 9 m. Mit der wiederkehrenden Athmung sofort wieder heftige Krämpfe. Lidreflex bisher constant und präcise — weniger lebhaft.

12 h. 10 m. Herz schlägt meist stürmisch 160—180 mal, wird

12 h. 12 m. nur vorübergehend langsam; plötzlich Aufhören von Herzschlag und Respiration, ohne dass es der lange fortgesetzten künstlichen Athmung gelingt, Beides wieder hervorzurufen.

Versuch 7.

Schwerfälliger, sehr feister Mops von 10 Kilo erhält am 20. Mai 1886 von **10 h. 28 m.** bis **12 h. 50 m.** mit 69 subcutanen Injectionen in Summa 2,775 g Morphin = 0,27 pro Kilo. Nach der 6. Injection Puls 128, Resp. 32', Schlafsucht; nach der 9. Injection um 10 h. 37 m. starke Myosis, Temp. 38,6, Puls 100. Zunehmende Narkose. Nach kurzem Anstoss treten häufige und sehr schnelle allgemeine und partielle Rollbewegungen auf, bei denen sich das Thier oft überschlägt. Der Puls nimmt bis 11 h. 59 m. weiter ab bis 72 Schläge; Respiration wechselt zwischen 36 und 24 und ist regelmässig. Während ruhiger Narkose erfolgen noch öftere Rollbewegungen ohne nachweisbare Ursache. Um 12 h. Temp. 37,5. Das Thier erwacht, setzt sich, horcht, ist scheu; springt vom Tisch, läuft mit schlaffem Hintertheil, rutscht oft auf dem Bauche fort, dabei lebhaft mit den Pfoten trommelnd. Pupillen jetzt maximal weit. Hochgradige Reflexsteigerung. Puls steigt auf 124, Resp. auf 32. Ununterbrochene Unruhe. Zuckt bei jedem Geräusch heftig zusammen; rutscht dann fort, wird aber durch die Muskelstarre am Hintertheil sehr gehemmt.

Von 1/2 1 h. ab öftere kurze (meist wohl reflectorisch) ausgelöste Krämpfe. Um 1 h. der erste schwere Tetanus, mit unmittelbar folgender hastiger, keuchender Athmung, 100—140 Respirationen, und sehr wechselndem, aber immer beschleunigtem Pulse von 120—140.

Um 1 h. 8 m. colossal heftiger 3/4 Minute lang dauernder Tetanusanfall; darnach die Athmung schlechter, Puls noch sehr frequent, wird unregelmässig in der Schlagfolge. Um 1 h. 11 m. wieder intensiver Starr-

Digitized by Google

krampf; Athmung bleibt aus; das Herz macht noch einige ungleichmässige und irreguläre Schläge; dabei nach einzelnen Streckzuckungen Tod.

20 Minuten lang fortgesetzte künstliche Respiration ohne Erfolg.

Versuch 8.

Gestern abgesetzte Pinscherhündin von 6,4 Kilo erhält am 23. Mai 1886 von **7 h. 45 m.** bis **10 h. 47 m.** mit 32 Injectionen 1,2 Morphin = 0,2 pro Kilo; bleibt ebenfalls ungefesselt.

Der Puls sinkt bald von 120 auf 80, 64, 52 Schläge und verharrt während des ganzen Versuches zwischen diesen Grenzen, schlägt schliesslich nur 44 mal pro Minute. Die Athmung dagegen steigt im Beginn von 16 auf 80, 132, 120 und ist um 8 h. 4 m. noch 54 (bei gleichzeitiger Pulszahl von 54!!), sinkt nach weiteren 10 Minuten auf 36 bis 32, um dann später dauernd 20—24 mal pro Minute abzulaufen. Aus dem etwa 16 Minuten langen Schlafe erwacht das Thier um 8 h. 21 m. schon durch das Geräusch der Wasserleitung, schläft aber wieder ein.

Von 9 h. 47 m. werden die Pupillen weiter und beginnt die Reflexerhöhung, welche aber keinen besonders hohen Grad erreicht. Eigentliche Convulsionen fehlen ganz. Die Temperatur vor der Vergiftung 39,2, um 11 h. 37,4° C.

Versuch 9.

Pinscherhündin von 6,2 Kilo erhält am 31. Mai 1886 von **7 h. 41 m.** bis **10 h. 59 m.** in Summa 1,55 Morphin = 0,25 pro Kilo.

Der vor der Vergiftung erregte Puls von 140 sinkt rasch auf 132, 72, 60 und verharrt von 8 h. bis zum Ende des Versuches dauernd zwischen 48—60 Schlägen. Die Athmung schwankt nach kurz vorübergehender Steigerung von 24 auf 32, von 8 h. 25 m. ab stets nur zwischen 24—16 Respirationen. Als Initialerscheinungen sind Leck-, Schluck- und Würgbewegungen und öftere Stuhlentleerung und etwa 15 Minuten langer Speichelfluss zu nennen. Von 8 h. 28 m. ruhiger Schlaf, der von 9 h. ab sehr tief wird. Dann lebhaftes Zittern im ganzen Hintertheil mit sehr erhöhten Reflexen. Von 9 h. 30 m. Reflex auch im Vordertheil sehr lebhaft; zunehmende allgemeine Unruhe; schreckhaftes Zusammenfahren bei jedem Geräusch. Verkriecht sich. Puls dauernd voll, um 10 h. 45 m. als sehr kräftig notirt, dabei regelmässig. Athmung auch zu Ende des Versuches regelmässig und tief, 13.

Das Thier läuft mit deutlicher Parese des Hintertheiles. Um 2 h. 10 m. etwas convulsives Zittern. Puls 60, voll, regelmässig. Am 2. Tage völlige Erholung.

B. Blutdruckversuche (10—14), davon Versuch 10 bei reiner Morphinvergiftung, Versuche 11—14 bei gleichzeitiger Einverleibung von Atropin.

Versuch 10.

Hund von 4,75 Kilo erhält am 26. März 1886 von **3 h. 40 m.** bis **5 h. 20 m.** in toto 2,407 Morphin = 0,51 pro Kilo.

Wird nach der 1. Injection gefesselt und nach Präparation der Art.

Digitized by Google

cruralis um 4 h. 4 m. mit dem Kymographion verbunden. Pulszahl und Blutdruck werden wie folgt registrirt:

4 h 5 m.	Puls 54— 45	Blutdruck 126—116 mm	Während dieser Zeit ruhiger Schlaf.
4 h 7 m.	= 45— 75	= 116— 96 =	
4 h 9 m.	= 102—111	= 125—120 =	
4 h 12 m.	= 90—120	= 110—123 =	Pupillen eng. Reflexe schwach.
4 h 14 m.	= 84— 60	= 100— 87 =	
4 h 27 m.	= 48— 42	= 80— 71 =	
4 h 42—45 m.	= 66—96—78—48	= 133—119—110—102 mm	Beginnende Reflexsteigerung.
4 h 48—49 m.	= 45, 48, 45, 39	= 105—104—96—94 mm	Unruhe. Starkes Erbrechen. Stuhl. Urin.
4 h 51—56 m.	= 42, 42	= 91—99 mm.	Oeftere kurze klonische Krämpfe.
5 h 2— 5 m.	= 48—108	= 107—118—122 mm.	Excessive Reflexsteigerung.

Losgebunden um 5 h. 20 m. liegt das Thier erschöpft auf dem Boden, wirft sich umher, fährt schreckhaft auf; bietet fast ununterbrochene Zuckungen und ausgebildete klonische Convulsionen dar, ohne dass ein eigentlicher Tetanus beobachtet wird. Der Puls bleibt bis Abends $^1/_2$8 h. gut, die Athmung wird nur während der Krämpfe irregulär.

Anderen Tages früh wird das Thier todt gefunden.

Versuch 11.

Hund von 4,7 Kilo erhält am 23. März 1886 von 3 h. 8 m. bis 4 h. 15 m. im Ganzen 0,55 Morphin subcutan = 0,11 pro Kilo.

Nach initialer, rasch vorübergehender Respirationsbeschleunigung wird das Thier gefesselt und 3 h. 58 m. mit dem Kymographion verbunden. Puls und Blutdruck ergeben sich wie folgt:

	Puls	Blutdruck	
3 h 58—59 m.	66—72	159—124 mm	Ununterbrochen ruhiges Verhalten. Temp. um 3 h. 20 m. 38,0, 4 h. 25 m. 35,0. Resp. meist gegen 20 pro Min.
4 h —4 h 1 m.	60—58	135—130—118 mm	
4 h 3—5 m.	36—33	110—104—107—114 mm	
4 h 8 m.	32	107—109 mm	
4 h 13 m.	34	105—107 =	
4 h 18 m.	35	115—110 =	
4 h 25 m.	33	109—107 =	
4 h 26 m.	Atropin 0,006		
	Puls		
4 h 29 m.	34	105—125 =	
4 h 30 m.	172	150, 153, 148 mm	
4 h 31 m.	178	137, 146, 139 =	
4 h 43 m.	157	145, 142, 130 =	
4 h 50 m.	155	134, 140, 149 =	

Um 4 h. 56 m. losgebunden, bewegt sich das Thier sehr schwerfällig, bietet spastische Contracturen der Hinterbeine dar; liegt ruhig am Boden.

Digitized by Google

Schleppt an den beiden folgenden Tagen noch sehr das Hintertheil, ist am 3. Tage ganz normal.

Versuch 12.

Junger Hund von 4,4 Kilo erhält am 12. April 1886 von 3 h. 34 m. bis 5 h. 48 m. im Ganzen 1,5 Morphin durch intravenöse Injection (nur die ersten 3 Injectionen subcutan) = 0,34 pro Kilo.

Wird um 3 h. 54 m. am Kymographion aufgebunden.

	Puls	Blutdruck	
3 h 54 m.	64	137—140 mm	
3 h 57 m.	43	97—100 =	
3 h 59 m.	39	98—101 =	
4 h 5 m.	39	101—99 =	
4 h 18 m.	47	79—75 =	
4 h 20 m.	48	70 mm	Gerinnung wider Erwarten so weit hinein, dass die Cruralis sin. präparirt werden musste.
4 h 30 m.	Atropin 0,004 intravenös.		
	Puls	Blutdruck	
4 h 54 m.	141	116—135 mm	
4 h 56 m.	165	103—101 =	
5 h 1 m.	144	96—60 =	
5 h 2 m.	133	53—40 =	Bisher erst 12 Injectionen 3 proc. Morphinlösung.
5 h 5 m.	102	41 mm	
5 h 12 m.	99	75 =	Beginn der Reflexsteigerung. Resp. 28.
5 h 16 m.	90	46 =	
5 h 24 m.	108	79 =	Heftiges convulsives Zusammenfahren bei Anschlag an den Tisch.
5 h 45 m.	121	91—80 mm	
5 h 53—54 m.	154	91, 150, 125 mm	Schwerer 3/4 Minute langer Tetanus.
5 h 54—55 m.	154	101, 98 mm	Anhaltend convulsives Zittern.
	Atropin 0,004		
	Puls	Blutdruck	
6 h 1 m.	163	76, 92, 87 mm	
6 h 2 m.	162	65, 69, 80 =	

Von 5 h. 56 m. bis zum Tode ununterbrochene, meist heftige Convulsionen mit 5—6 ausgebildeten Tetanusanfällen, die mit heftigem Erbrechen und lauten Darmgeräuschen einhergehen. Der Tod erfolgt im Tetanus um 6 h. 25 m.

Die Temperatur sank von 39,0 auf 33,9 um 6 h. 1 m.

Versuch 13.

Hund von 5,2 Kilo erhält am 5. Juni 1886 von 8 h. 52 m. bis 11 h. 47 m. mit 44 subcutanen Injectionen 1,65 Morphin = 0,31 pro Kilo.

Digitized by Google

Der Puls sinkt ziemlich rasch von 130 auf 92, 80, 64, 48; die Respiration von 28 auf 16; nach den gewöhnlichen Initialerscheinungen ruhiger Schlaf.

Um 10 h. wird die Tracheotomie gemacht und Nerv. vagus dext. und sin. freigelegt: dabei hastige Respiration.

Um 10 h. 23 m. Thier mit dem Kymographion verbunden.

	Puls	Blutdruck	
11 h 1 m.	54	118 mm	Bis jetzt 0,48 g Morphin injicirt.
11 h 5 m.	141	150 =	Vagotomia duplex.
11 h 6 m.	180	139 =	
11 h 11 m.	165	136—140 mm	
11 h 15 m.	198	149 mm	
11 h 16 m.	175	179, 162, 183 mm	
11 h 21 m.	172	145, 140, 140 =	
11 h 26 m.	173	142—149 mm	
11 h 29 m.	178	130—131 =	
11 h 35 m.	171	125—129 =	
11 h 40 m.	174	126—130 =	
11 h 47 m.	—	— =	Hat im Ganzen 1,65 g Morphin erhalten.
11 h 50 m.	170	122—125 =	
11 h 52 m.	174	123, 124, 156 mm	Vagusende gequetscht, darnach exspiratorische Drucksteigerungen, die regelmässig 3—4 mal p. Min. sich wiederholen.
11 h 53 m.	167	162—151 mm	
11 h 57 m.	168	113,5—121 =	
11 h 59 m.	170	129—110 =	
12 h 8 m.	176	124—140 =	Von jetzt an constant 6 mal pro Minute Exspirationskrämpfe.
12 h 23 m.	182	138—140 =	
12 h 24 m.	162	142—143 =	
12 h 30 m.	178	146—143 =	Heftiges Muskelzittern.
12 h 31 m.	198	145 mm	
12 h 51 m.	Atropin 0,008 subcutan.		
	Puls	Blutdruck	
12 h 52 m.	216	122, 190, 102 mm	Tetanus.
12 h 54 m.	220	95, 96, 91,5 =	
12 h 58 m.	240	59,5 mm	
12 h 59 m.	243	65, 69 =	Starker Tetanus.
1 h 2 m.	240	64, 49, 51 mm	Heftiger Tetanus, bei dem die Athmung pausirt.
1 h 7 m.	261	68, 44 mm	Tetanus.
1 h 8 m.	244	47 mm	Tetanus.
1 h 10 m.	—	— =	Tetanus.
1 h 12 m.	230	37 =	Tetanus.
1 h 14 m.	237	41, 32 mm	Starker Tetanus und mehrere schwächere Starrkrämpfe.
1 h 20½ m.	195	28, 27, 24 mm	

Von jetzt ab wiederholt, etwa 8—10 mal, deutlicher Herzstillstand und 2 mal kurze Tetanusanfälle, im letzten erfolgt 1 h. 23 m. der Tod (1 Stunde 36 Minuten nach der letzten Morphininjection).

Digitized by Google

Versuch 14.

Hund von 7,5 Kilo erhält am 17. Juli 1886 von **9 h. 45 m.** bis **6 h. 36 m.** im Ganzen 3,06 Morphin = 0,4 pro Kilo.

Während der Puls schon nach 20 Minten von 116 auf 32 Schläge verlangsamt ist und regelmässig schlägt, kommt es bei der zu dieser Zeit von 30 auf 12 und 8 verlangsamten Athmung häufig zu 8—10—37 Secunden langem Aussetzen der Athemzüge; dazwischen erfolgen 2—4 Minuten lang regelmässig 8—11 Respirationen.

	Puls	Blutdruck	
10 h 32 m.	32	115—112 mm	Ruhiger Schlaf. — Die Druckschwankungen der Einzelpulse 30—32 mm.
10 h 35 m.	31	116—124 mm	
10 h 40—42 m.	30	114	Amylnitritinhalation.
10 h 50 m.	Gerinnung.		
	Puls	Blutdruck	
10 h 52 m.	32	111—121 mm	Ruhige Narkose.
11 h 6—7 m.	27	107, 101 =	
11 h 19 m.	39	106 mm	(Bisher nur 0,15 Morphin.)
11 h 27 m.	36	98 =	
11 h 32 m.	27	103 =	
11 h 33 m.	30	102 =	
11 h 36 m.	Tracheotomie.		
	Puls	Blutdruck	
11 h 37 m.	30	126, 110 mm	Künstliche Athmung bis 11 h. 43 m. ohne jeden wahrnehmbaren Einfluss.
11 h 42 m.	36	103 mm	
11 h 43 m.	Gerinnung.		
	Puls	Blutdruck	
11 h 46 m.	33	139 mm	
11 h 48 m.	Atropin 0,002 subc.		
	Puls	Blutdruck	
	36	127 mm	Respiration regelmässig 7—8. Tiefe Narkose.
11 h 51 m.	25	119 =	
11 h 53 m.	33	123 =	
11 h 55 m.	68	147 =	
11 h 58 m.	Gerinnung.		
	Puls	Blutdruck	
12 h 1 m.	192	173 =	Anhaltend tiefe Narkose.
12 h 3 m.	186	175 =	

Hund wird zugedeckt und bleibt mit dem Kymographion verbunden.

	Puls	Blutdruck	
3 h 4 m.	132	152 mm	Ist erwacht und unruhig.
3 h 36 m.	132	149 =	Respiration meist 7—8.
3 h 39 m.	135	130 =	
4 h 20 m.	4. Gerinnung.		

Digitized by Google

4 h 52 m.	Thier hat bis jetzt 1,2 Morphin erhalten.		
	Puls	Blutdruck	
5 h 5 m.	99	161 mm	Grosse Unruhe. Sehr gesteigerte Reflexe.
5 h 11 m.	108	148 =	
5 h 22 m.	102	154 =	Kurze klonische Zuckungen. Pupillen maximal weit.
5 h 33 m.	99	161, 149 mm	
5 h 35 m.	?	circa 200 =	Intensiver 1 Min. langer Tetanus.
5 h 36 m.	111	158, 168 =	Würgen, Schäumen, Urinabgang. 8—10 Secunden langer Respirationsstillstand.
5 h 56 m.	5. Gerinnung.		
	Puls	Blutdruck	
5 h 57 m.	99	138, 144 mm.	Ununterbrochene Unruhe; meist stöhnendes Exspirium.
6 h 5 m.	93	152, 150 =	
6 h 8 m.	6. Gerinnung.		
	Puls	Blutdruck	
6 h 19 m.	84	149 mm	Häufige klonische Krämpfe
6 h 26 m.	93	149 = Temp. 35,5	von kurzer Dauer.
6 h 39 m.	Hat bis jetzt 3,06 Morphin erhalten.		
	Puls	Blutdruck	
6 h 41 m.	90	151 mm	
6 h 45 m.	Atropin 0,005.		
	Puls	Blutdruck	
6 h 45½ m.	96	161 mm	
6 h 50 m.	162	165 =	
6 h 51 m.	168	163 =	
6 h 52 m.	Intensiver 5/4 Minuten langer Tetanus, bei dem der Schreiber weit über das Kymographion hinausgeht.		
	Puls	Blutdruck	
6 h 52⅔ m.	219	177 mm	
6 h 53 m. bis 6 h 55½ m.	213	152 =	Tetanus.
	168	96 =	
	138	93 =	
	129	96 =	
	129	78 =	
	90	62 =	
6 h 55½ m.	Exitus im Krampf.		

C. Die Versuche 15—18 betreffen schwere acute Morphinvergiftungen, bei denen Atropin zur Anwendung kam.

Versuch 15.

Pinscher von 3,7 Kilo erhält am 10. Mai 1886 von 9 h. 25 m. bis 11 h. 25 m. zunächst 3 subcutane Injectionen 3 proc. Morphinlösung, das übrige von im Ganzen 1,98 Morphin durch Hypodermoklyse. Während der gewöhnlichen Initialerscheinungen nimmt der Puls von 120 auf 72

Digitized by Google

ab, während die Athemzüge von 18 auf 14 verlangsamt werden. Von 10 h. 30 m. ab hält sich der Puls dauernd auf der Höhe zwischen 112 bis 130, die Athmung auf 16.

Von derselben Zeit ab hörte der flüchtige Schlaf ganz auf. Das Thier zuckte schon frühzeitig mit den Hinterbeinen; die Pupillen werden rasch weit. Durch jedes Geräusch wird das Thier in zunehmend abnorm gesteigertem Grade erschreckt. Schon kurz vor 11 h. treten heftige Schüttelkrämpfe mit dem Kopfe ein, die sich in der nächsten halben Stunde häufig und intensiv wiederholen.

Schon um 11 h. 2 m. starker 1/4 Minute langer Tetanus.

11 h. 8—12 m. Bei den Kopfschüttelkrämpfen tritt lautes exspiratorisches Stöhnen und bisweilen exspiratorischer Athemstillstand ein. Daneben Brechbewegungen und unruhiges Umherwerfen.

11 h. 15 m. Heftige allgemeine klonische Convulsionen.

11 h. 25 m. Losgebunden. Sofort heftige allgemeine Krämpfe, die ununterbrochen fortdauern. Dabei setzt die Athmung öfters aus, während der Puls regelmässig bleibt, aber in der Schnelligkeit wechselt (Temperatur 38,7).

11 h. 42 m. Atropin zu **0,005**. Puls 48, schwach, irregulär. Kurz darnach hören die Krämpfe auf und sistirt die Athmung. Erst nach 3 Minuten langer künstlicher Respiration tritt die natürliche ein.

11 h. 45 m. Puls 116.

11 h. 46 m. Puls 120, Resp. 16. Krämpfe beginnen von Neuem und werden zunehmend heftiger.

11 h. 49 m. Athmung setzt wieder aus und kehrt trotz 20 Minuten lang fortgesetzter künstlicher Athmung nicht wieder. Das Herz macht nach dem Aufhören der Athmung noch einzelne deutliche Schläge.

Versuch 16.

Pinscher von 6,46 Kilo erhält am 14. Mai 1886 von **8 h. 10 m.** bis **11 h. 14 m.** im Ganzen 3,24 Morphin theils durch subcutane Injection, hauptsächlich durch intravenöse Infusion.

Es tritt bald Schlaf ein, der zunehmend tiefer wird und bis 10 h. 7 m. dauert. Der Puls wird vorübergehend von 120 auf 160 Schläge beschleunigt, während die Athmung von 8 h. 14 m. bis 9 h. 20 m. dauernd von 18 auf 24, 128, 120, 60 erhöht war. Im Uebrigen schwankt der Puls zwischen 56 und 80, die Athmung zwischen 16—30 pro Minute. Die Temperatur vor der Vergiftung 38,5, war um 9 h. 20 m. auf 35,8, um 10 h. 20 m. auf 35,1 herabgesetzt und wurde im tetanischen Stadium um 10 h. 50 m. auf 35,8 gefunden.

9 h 20 m begannen einige reflectorische Zuckungen.

10 h 11 m. Grosse Unruhe, heftige Zuckungen.

10 h 42 m. Heftiger Tetanus.

10 h 51 m. Tetanus.

11 h 17 m. Nach ununterbrochener convulsiver Unruhe erfolgt jetzt intensiver Tetanus. Urin geht im Strahl fort. Athmung sistirt auch

Digitized by Google

nach Ablauf des Starrkrampfes. Nach künstlicher Respiration durch Compression des Thorax tritt 3 Minuten später ruhige spontane Athmung ein.

11 h 20 m. Atropin 0,01 subcutan. Puls 66 } Die convulsive Unruhe be-
11 h 22 m. Puls 120 } steht fort.
11 h 23 m. Puls 162 regelmässig, kräftig.
11 h 23 1/2 m. Puls 210. Heftiger Tetanus. Würgen.
11 h 26 m. Puls 222 } Ununterbrochene heftige
11 h 28 m. Puls 240 } klonisch-tonische Krämpfe.
11 h 35 m. Im schwersten Tetanus setzt die Respiration aus. Herzaction nicht zu fühlen. Künstliche Athmung ohne Erfolg. Tod.

Versuch 17.

Hund von 4,4 Kilo erhält am 15. Mai 1886 von 9 h. 7 m. bis 11 h. 2 m. im Ganzen 2,25 Morphin = 0,51 pro Kilo durch subcutane Injection. Vor der Vergiftung Temp. 39,4, Puls 130, Resp. 36. Der Puls wird rasch auf 44 — 36, die Athmung nach vorübergehender Steigerung bis 84, 100, 96 auf 16 verlangsamt.

Eine ruhige Narkose tritt gar nicht ein. Die Pupillen werden vorübergehend etwas eng, sind um 9 h. 30 m. schon weit.

Von 9 h. 40 m. an deutliche Reflexsteigerung. Der Puls von jetzt ab zwischen 120, 130, 156, 116. Respiration zwischen 28—36.

Von 10 h. ab kurze reflectorische und spontane Krämpfe.

10 h 42 m. Kurzer Tetanus mit nachfolgender, sehr beschleunigter Respiration, circa 80, und starkem allgemeinem Muskelzittern.

10 h 44 m. Atropin 0,006 Puls 116 } Resp. 36.
10 h 45 m. Puls 186 } Resp. 60—80 keuchend.
10 h 47 m. Puls 248 }
10 h 50 m. Puls 264 } Kurze Streckkrämpfe.
10 h 52 m. Puls 280 } Respiration anhaltend laut keuchend. Thier in excessiver allgemeiner Unruhe und Reflexsteigerung.
10 h 59 m. Puls 292 }

Von 11 h. 2 m. ab wirft sich das Thier beständig hin und her, oft platt auf den Bauch, dabei zeigen die hinteren Extremitäten meist tetanische Starre.

Um 11 h. 8 m. Puls 272, Respiration circa 160.

Um 11 h. 12 m. Intensiver allgemeiner Tetanus, auf dessen Höhe die Athmung völlig aussetzt und die Herzaction arg gestört ist. Temp. 41,9. Künstliche Athmung ohne Erfolg.

Postmortale Steigerung der Temperatur auf 42 und nach 10 Minuten auf 42,3° C. im Rectum.

Versuch 18.

Hund von 5,7 Kilo erhält am 1. Juni 1886 von 7 h. 52 m. bis 11 h. 30 m. im Ganzen 1,53 Morphium = 0,26 pro Kilo. Nachdem Speicheln, Leck-Schluckbewegungen bei gleichzeitiger erheblicher Steigerung der Athemfrequenz (von 20—160—240—180—64—24) vorausgegangen, folgt tiefer Schlaf. Derselbe dauert aber nur von 8 h. 8 m. bis 8 h. 32 m.

Digitized by Google

Dann erwacht das Thier, ist scheu und unruhig. Der Puls hat bis dahin ziemlich rasch auf 60, 52—42 Schläge abgenommen und schwankt bis 9 h. zwischen 60—76, die Athmung zwischen 16—20.

Um 9 h. 10 m. wird Atropin zu 0,005 subcutan injicirt. Puls 64. Resp. 20. Unruhe. Sitzt auf.

	Puls		
9 h 12½ m.	80		
9 h 13 m.	120		
9 h 13½ m.	152	Viel schwächer.	Thier wird zusehends schläfriger.
9 h 14 m.	200	Resp. 32.	
9 h 17 m.	212		Schläft. Pupillen weiter.
9 h 20 m.	240	Resp. 16—20.	
9 h 24 m.	236		
9 h 27 m.	216	Resp. 18.	Tiefe Narkose.
9 h 32 m.	212		Absolut reactionslos.
9 h 40 m.	208	Resp. 24.	
9 h 41 m.	240		
9 h 51 m.	204	Resp. 20.	Coma besteht fort.
10 h 4 m.	240		
10 h 20 m.	250		Ist etwas unruhiger.

10 h. 25 m. Puls 196. Fährt scheu auf; krampfhafte Stösse, ab und zu hastige Respirationen.

10 h. 45 m. Puls 176. Respiration sehr unregelmässig, oft hastig.

11 h. 5 m. Puls 160. Respiration sehr irregulär. Oefteres krampfhaftes Rückwärtsrutschen.

11 h. 30 m. Respiration wird keuchend wie beim gehetzten Thier, schwankt zwischen 200—300. Starke Zuckungen.

11 h. 43 m. Starker Tetanus von ½ Minute Dauer.

11 h. 45 m. Atropin 0,005. Puls bei den Zuckungen nicht mehr zu zählen.

12 h. 30 m. Seither ununterbrochene Muskelunruhe. Kein eigentlicher Krampf. Durch heftige kurze Zuckungen wird das Thier bald hier-, bald dorthin geschleudert. Respiration anhaltend jagend und unzählbar.

12 h. 45 m. Ununterbrochene Zuckungen. Excessive Unruhe. Kann sich absolut nicht fortbewegen.

1 h. Intensivster Tetanus, gefolgt von Collaps und aussetzender Athmung. Künstliche Respiration.

1 h. 4 m. Heftige klonische Krämpfe.

1 h. 7 m. Heftige Convulsionen mit lautem Zähneknirschen. Collaps u. s. w. Künstliche Athmung.

1 h. 9 m. Am Ausgang heftiger Krämpfe Erbrechen.

1 h. 12 m. Heftige Krämpfe und Erbrechen.

1 h. 14 m. Denkbar schwerster Tetanus, bei dem die Athmung fortbleibt. Künstliche Athmung erfolglos. Tod im Tetanus.

Digitized by Google

Die Versuche wurden sämmtlich im hiesigen pharmakologischen Institut angestellt.

Ich darf die Arbeit nicht schliessen, ohne Herrn Prof. R. Boehm für die jederzeit bewiesene freundliche Anleitung bei den experimentellen Untersuchungen meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Leipzig, im November 1886.

Digitized by Google

XVII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.

Die Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen.

Von

Dr. J. Geppert,
Assistent am pharmakologischen Institut.

Die Wirkung des Weingeistes auf den animalen Gaswechsel ist seit langer Zeit und von den verschiedensten Seiten studirt, aber, soweit wenigstens exacte[1]) Arbeiten in Frage kommen, sind diese Untersuchungen bisher nur an Thieren[2]) angestellt worden, und selbst wenn die verschiedenen Experimentatoren zu übereinstimmenden Resultaten gekommen wären, was nicht der Fall ist, so würde es nicht gestattet sein, die bislang gewonnenen Resultate ohne Weiteres auf den Menschen zu übertragen. Denn zunächst wissen wir durch lange Reihen von Erfahrungen klinischer und experimenteller Natur, dass dasselbe Gift sehr verschieden auf die verschiedenen Thierklassen wirkt; und dann kam im vorliegenden Falle speciell noch ein zweiter Factor in Betracht: die Gewöhnung des Menschen an

1) Prout (Lancet 1843. Vol. II. 17), sowie Vierordt (Physiologie des Athmens mit besonderer Rücksicht auf die Kohlensäure.), Eduard Smith (Lancet 1861. Januar) und noch Andere fanden alle beim Menschen eine mehr oder minder grosse Herabsetzung der Kohlensäureausscheidung nach Alkoholgenuss. Indess ist die Methodik ihrer Arbeiten wenig zuverlässig.

2) v. Boeck und Bauer (Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf den Gasaustausch bei Thieren. Zeitschrift für Biologie. 1874. X. Bd. S. 361) fanden bei Hunden nach kleinen Dosen Alkohol stets eine Verminderung der Kohlensäureausscheidung, dagegen eine Vermehrung nach grossen Dosen. Zuntz und Wolfers (Archiv für die gesammte Physiologie. 1883. XXXII. Bd. S. 255—279) fanden am Kaninchen fast stets ein Steigen des Gaswechsels, selten Gleichbleiben.

In neuester Zeit fanden dann Bodländer und Füth an Hunden und Kaninchen, dass Alkoholgenuss den Gaswechsel entweder unberührt lasse, oder herabsetze (Ueber den Einfluss des Weingeistes auf den Gaswechsel, von Dr. G. Bodländer. Zeitschr. f. klin. Med. XI. Bd. Heft 5—6. S. 548. 1886). Pharmakolog. Institut zu Bonn.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
Digitized by Google

den Alkoholgenuss, ein Factor, dessen Wirksamkeit überhaupt nicht zu berechnen war. Unter diesen Umständen folgte ich gern der Anregung des Herrn Geh. Rath Binz, die Frage nach dem Einfluss des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen einer experimentellen Prüfung zu unterziehen.

Die Methodik.

Die Methoden, welche es bisher gab, den Gaswechsel des Menschen zu studiren, reichten nicht aus, um die vorliegende Frage zu lösen. Denn die klassische Pettenkofer'sche Methode, der wir sonst fast alle unsere Kenntnisse über den menschlichen Gaswechsel verdanken, gestattet eine scharfe Bestimmung nur für die Kohlensäure, im vorliegenden Falle war eine Bestimmung auch des Sauerstoffconsums in hohem Grade wünschenswerth.

So wählte ich denn eine andere Methode, die ursprünglich von Zuntz und mir für Thierversuche erdacht, sich leicht auf den Menschen übertragen lässt. Das Princip derselben ist folgendes:

Kennt man die Menge und chemische Zusammensetzung des von einem Thier in- und exspirirten Gasgemisches, so kann man aus diesen Factoren den respiratorischen Gaswechsel bestimmen. Aus der Zusammensetzung der Exspirationsluft gegenüber der Inspirationsluft berechnet man, wieviel Procent Sauerstoff in den Lungen zurückgehalten, wieviel Procent Kohlensäure abgegeben sind, und diese Zahlen multiplicirt mit der durch die Lungen passirten Gasmenge ergeben Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung. Nun schwankt die Zusammensetzung der (Inspirations-)Luft nach den besten vorliegenden Versuchen[1]) in so geringen Grenzen, dass sie für den vorliegenden Zweck als constant angesehen werden kann. Es bleiben demnach nur zwei Factoren zu bestimmen: die Menge der exspirirten Luft und ihre Zusammensetzung.

Die Menge wird an einer Gasuhr gemessen, durch die die ausgeathmete Luft hindurch streicht, die chemische Zusammensetzung an Proben bestimmt, die vom Exspirationsstrom abgesaugt werden. Die Absaugung ist in der Weise regulirt, dass die Menge der zur Untersuchung abgenommenen Gasproben in bestimmtem procentischen Verhältniss zur Gesammtmenge steht.

Wie aus dem Gesagten ersichtlich, ist es nöthig, die gesammte exspirirte Luft durch die Gasuhr zu leiten. Beim Thier erreicht man diesen Zweck in bekannter Weise, indem man durch Trachealcanüle und Ventile athmen lässt, beim Menschen ersetzt die Stelle

1) Kreussler, Landwirthschaftliche Jahrbücher. 14. Bd. S. 307.

Digitized by Google

der Trachealcanüle ein Mundstück, welches nach Verschluss der Nase luftdicht zwischen Lippen und Kiefer eingelegt wird.

Die Ausführung der eben im Princip angegebenen Methode ist folgende:

Die Ventile bestehen aus etwa 1½ Liter grossen gläsernen Pulverflaschen, in welche luftdicht breite, starke Gummistopfen eingefügt sind. Jeder Gummistopfen trägt zwei 2 cm breite Durchbohrungen, durch welche passende Glasröhren hindurchgehen. An je einer dieser Glasröhren ist ein Stück Rinderdarm, das in Glycerin gelegen hatte, befestigt. Jedes der so ausgerüsteten Pulvergläser stellt demnach ein Ventil dar, welches durch das mit Darm beschickte Glasrohr nur die Exspiration, durch das andere nur die Inspiration gestattet. Diese Ventile spielen ausserordentlich leicht und bewirken in der That bei der Athmung kein bemerkbares Hinderniss. Das Mundstück, welches ich verwandte, ist von ähnlicher Construction, wie es bei den pneumatischen Apparaten verwandt wird; es besteht zunächst aus einer Hartgummiplatte, welche der Krümmung des Oberkiefers conform gebildet ist; in diese ist eine runde 2 cm breite Oeffnung geschnitten, in welche ein T-Stück mit 2 cm breiten Hartgummiröhren passt. Die beiden freien Enden des T-Stückes sind durch Gummischläuche mit den Ventilen verbunden. In den Gummischläuchen liegen Drahtspiralen, um das Zusammenknicken derselben zu hindern. Wird nun die Hartgummiplatte zwischen Lippen resp. Backen und die Kiefer geschoben, so bilden die anliegenden Weichtheile einen luftdichten Abschluss und In- und Exspiration gehen nach Verschluss der Nase durch die Ventile. Die Schläuche werden durch Klammern in passender Lage fixirt, so dass das Mundstück ohne Zerrung im Munde hängt. Der Verschluss der Nase wird am besten in der Weise ausgeführt, dass man Baumwollebäusche, in Vaselin getränkt, mit der Pincette fest in dieselbe einführt.

Vom Exspirationsventil geht ein Schlauch zur Gasuhr.

Jede Umdrehung der angewandten Gasuhr (ein Experimentirgasmesser von S. Elster, Berlin) entsprach einem Durchgang von 40 Liter. Die Aichung ergab, dass die Fehler der Gasuhr so gering waren (ca. ½ Proc.), dass sie für den vorliegenden Zweck nicht in Frage kommen.

Es ist endlich noch nöthig, die Methode zu beschreiben, welche ich[1]) anwandte, um Gasproben proportional der durchgehenden Luftmenge vom Exspirationsstrom abzusaugen. Die Gasuhr wird in der

1) Zuntz und ich hatten ursprünglich eine andere Methode zu gleichem Zwecke verwandt.

Digitized by Google

von Veit für Ventilationszwecke angegebenen Weise construirt, d. h. das freie hintere Ende der Gasuhraxe ist vierkantig ausgezogen. Auf diesen Vierkant wird ein leichtes Rad mit breitem Rand aufgesetzt. Um das Rad ist eine Schnur gelegt, so dass bei jeder Drehung sich ein bestimmter Theil derselben abwickelt. Hinter der Gasuhr und unterhalb des Niveaus ihrer Axe ist senkrecht eine Glasröhre eingespannt. Diese läuft oben und unten in je zwei andere Röhren aus. Die oberen sind capillarer Natur (2 mm licht), die unteren etwas weiter. An beide untere Fortsätze werden lange Schläuche befestigt, der eine trägt am freien Ende eine Füllkugel, der andere eine dünne kleine Glasröhre mit Hahn. An diese Glasröhre wird mit mehreren Drahtringen der freie Theil der vom Rade kommenden Schnur befestigt. Durch die Füllkugel wird zunächst der ganze Apparat mit Quecksilber gefüllt und dann der zur Füllkugel gehende Schlauch durch eine Klemme abgesperrt. Ist der zur kleinen Glasröhre gehörige Hahn offen, so stellt sich jetzt das Quecksilber in der grossen Glasröhre auf gleiches Niveau ein mit der oberen Oeffnung der kleinen Glasröhre; sinkt bei der Drehung des Rades mit der Abwicklung der Schnur die kleine Glasröhre, so fliesst das Quecksilber aus der grossen Glasröhre durch den Schlauch und die kleine Glasröhre und tropft aus ihrer oberen freien Oeffnung heraus. Da die Abwicklung der Schnur proportional der Raddrehung und diese wieder gleich der Axendrehung der Gasuhr und damit auch proportional der durchgehenden Luftmenge ist, so fliesst demnach das Quecksilber aus der grossen Glasröhre in einer der Bewegung der Gasuhr proportionalen Menge aus, d. h. werden grosse Luftquantitäten geathmet, so werden relativ grosse Quecksilbermengen ausfliessen, werden kleine Luftquantitäten geathmet, so fliessen geringe Quecksilbermengen aus. Die directe Messung des ausgeflossenen Quecksilbers, verglichen mit dem Gang der Gasuhr, bestätigte dann die Richtigkeit der Berechnung. Die capillaren Fortsätze am oberen Ende der grossen Glasröhre dienen zu folgendem Zweck: Der eine führt vermittelst eines passenden capillaren Verbindungsstückes in das Exspirationsventil, der andere in eine Quecksilberwanne. Beide sind mit Hähnen versehen. Ist nun der zum Exspirationsventil gehende Hahn geöffnet, der andere geschlossen, so wird, wenn das Quecksilber bei der Raddrehung aus der grossen Glasröhre ausfliesst, aus dem Exspirationsventil die Luft angesaugt. Wie aus der Construction ersichtlich, würde der vom Rad niederhängende, mit Quecksilber gefüllte Schlauch einen Zug an der Axe der Gasuhr ausüben. Um zunächst die Hauptlast des Schlauches zu übernehmen, ist in gleicher Höhe mit der Mitte der

Digitized by Google

grossen Glasröhre eine Klammer angebracht, die den Schlauch fest umspannt. Der jetzt noch übrig bleibende, überhaupt nicht mehr sehr schwerwiegende Theil des Schlauches wird contrebalancirt durch ein leichtes Bleigewicht, welches an einem Faden vom Rade niederhängt. Der Faden ist im umgekehrten Sinne um das Rad geschlungen, als der oben beschriebene.[1]) Wie aus der Beschreibung ersichtlich, hat man es nun in der Hand, die Quecksilbermasse, welche in der Zeiteinheit ausfliessen soll, beliebig gross oder klein zu machen, indem man entweder das Rad an der Gasuhr vergrössert, oder aber den Durchmesser der grossen Glasröhre verändert.

Für den Menschen wandte ich stets ein Rad von 5 cm Durchmesser und eine Glasröhre von 1 cm Durchmesser und 40 cm Länge an. Diese füllt sich in etwa 15—20 Minuten.

Die abgesaugte Gasprobe wird für die Analyse in ein Eudiometer übergeführt. Zu diesem Zweck schliesst man zunächst sämmtliche Hähne des Apparates ab, so dass weder Quecksilber aus, noch Luft in die grosse Glasröhre eintreten kann. Alsdann öffnet man die Klammer des zur Füllkugel gehörigen Schlauches und setzt das Gas im Rohr unter Ueberdruck. Ueber die Mündung der Capillare in der Quecksilberwanne wird ein Eudiometer gesetzt und nun nach Oeffnung des zu dieser Capillare gehörigen Hahnes das Gas in das Eudiometer übergetrieben. Die Analyse wird nach den von mir gegebenen Methoden[2]) ausgeführt, die Kohlensäure mit 3—4 Proc. Kalilauge absorbirt, der Sauerstoff durch Verpuffung mit Wasserstoff bestimmt.

Im Eudiometer befand sich bei Einlass des Gases bereits eine mindestens 1 cm hohe Wasserschicht. Sauerstoff und Stickstoff und die höchstens 4proc. Kohlensäure, aus welchen die Exspirationsluft besteht, haben einen so geringen Absorptionscoefficienten in Wasser, dass diese Anordnung keinen nachweislichen Fehler bedingen konnte. Die Vortheile derselben sind l. c. von mir besprochen. Im vorliegenden Falle hatte sie noch einen anderen Zweck. Falls Alkoholdampf in die Exspirationsluft überging, was ja nur in sehr geringer Menge geschieht[3]), löste er sich in diesem Wasser auf und

1) Ideell wechselt ja die Schwere des noch restirenden Schlauchendes mit den verschiedenen Positionen desselben. Indess sind diese Unterschiede ausserordentlich gering.

2) Geppert, Die Gasanalyse und ihre physiologische Anwendung. Berlin 1885. Verlag von Hirschwald.

3) Siehe C. Binz, Die Ausscheidung des Weingeistes durch Nieren und Lungen. Dieses Archiv. 1877. VI. Bd. S. 287. Fortsetzung dieser Untersuchungen vgl. Bodländer, Archiv für die gesammte Physiologie. 1883. 32. Bd. S. 398.

Digitized by Google

schädigte so nicht weiter die Analyse. Es lässt sich nun nachweisen, dass factisch im Eudiometer kein Alkoholdampf mehr enthalten war. Nach mehreren der stärksten Alkoholdosen, die überhaupt verabreicht wurden, wurde die abgenommene Gasprobe in der Weise untersucht, dass unmittelbar nach der Verpuffung (d. h. also etwa 3 bis 4 Minuten nach derselben, denn so viel Zeit ist nöthig, um den grossen Glascylinder mit Wasser zu füllen, das Eudiometer zu richten u. s. w.) die Gasmenge unter allen denkbaren Cautelen scharf bestimmt wurde; dann wurde nach 24stündigem Warten eine zweite Bestimmung gemacht. Wäre nun Alkoholdampf im Eudiometer gewesen, so wäre bei der Verpuffung Kohlensäure entstanden, die von der im Eudiometer befindlichen schwachen Kalilauge langsam absorbirt worden wäre; das Volumen wäre also bei der zweiten Ablösung etwas kleiner ausgefallen. Dies war indess nie der Fall.

Die Berechnung des verbrauchten Sauerstoffes und der ausgegebenen Kohlensäure wird in folgender Weise angestellt. Zunächst wird die durch die Gasuhr gegangene feucht gemessene Luftmenge auf 0°, 76 cm Quecksilberdruck und Trockenheit nach bekannter Formel reducirt. Die gebildete Kohlensäure ergiebt sich aus der so berechneten Zahl und aus der durch die Analyse gefundenen Zusammensetzung der Exspirationsluft durch einfache Multiplication. Etwas umständlicher ist die Berechnung des verbrauchten Sauerstoffes. Das verbrauchte Sauerstoffquantum ist gleich der in die Lungen eingeführten minus der ausgeführten Sauerstoffmenge. Die ausgeführte Sauerstoffmenge ist leicht berechnet, sie ist gleich der ausgeathmeten Gasmasse, multiplicirt mit dem procentischen Antheil, den der Sauerstoff an derselben hat. Umständlicher ist die Berechnung der eingeführten Sauerstoffmenge. Die Inspirationsluft besteht aus 79,07 Theilen Stickstoff und 20,93 Theilen Sauerstoff. Exspirirt wird genau das gleiche Quantum Stickstoff, wie inspirirt, und zwar ist das exhalirte Stickstoffquantum gleich der Gesammtmenge des ausgeathmeten Gases multiplicirt mit dem analytisch gefundenen Procentgehalt desselben an Stickstoff. Zu dieser so berechneten, eingeführten Stickstoffmenge steht nach dem Gesagten die eingeführte Sauerstoffmenge im Verhältniss $\frac{79,07}{20,93}$ und es ist daher durch Multiplication dieses Bruches mit der gefundenen Stickstoffmenge die eingeführte Sauerstoffmasse bestimmt.

In praxi empfiehlt es sich, die angegebene Rechnung etwas zu modificiren. Man berechnet zunächst, wie viel Sauerstoff im Exspirationsgas enthalten sein würde, wenn überhaupt in den Lungen kein

Digitized by Google

solcher aufgenommen wäre. Dies ist, wenn die gefundene procentische Stickstoffmenge = N ist $= N \frac{79,07}{20,93}$. Von dieser Zahl wird abgezogen die factisch gefundene procentische Sauerstoffmenge des Exspirationsgemisches, diese Differenz ist das Sauerstoffdeficit. Dies multiplicirt mit der gesammten exspirirten Gasmasse ergiebt den Sauerstoffverbrauch.

Berechnet man nun, wie hoch ungefähr die Fehlergrenze der Methode gehen wird, so ist es evident, dass dies zunächst davon abhängt, wie scharf Sauerstoff, Kohlensäure und Menge der Exspirationsluft bestimmt sind. Die Fehler der Gasanalyse überschreiten 0,05 Proc. nicht, der Fehler der Gasuhr beträgt etwa 0,5 Proc. Bedenkt man noch, dass die geringe Kohlensäuremenge der atmosphärischen Luft (0,03 Proc.) und die kleinen Schwankungen im Sauerstoffgehalt derselben nicht berücksichtigt sind, so ergiebt sich, dass der Fehler der Bestimmung für Sauerstoff und Kohlensäure im Ganzen ungefähr 0,1 Proc. betragen wird. Im Durchschnitt enthält nun die Exspirationsluft etwa 3,5 Proc. Kohlensäure und das Sauerstoffdeficit beträgt etwa 4,2 Proc. Demnach ist der Fehler $= 1/35$ resp. $1/42$, d. h. also etwa $2\,1/2$—$3\,1/2$ Proc., einschliesslich des Fehlers der Gasuhr.

Um nun festzustellen, ob die geschilderte Methode wirklich die berechnete Schärfe besitzt, machte ich einen Controlversuch nach folgendem Princip:

Die Kohlensäuremenge, welche ein tracheotomirtes, durch Ventile athmendes Kaninchen ausscheidet, wurde in Kalilauge aufgefangen. Vor den Kaliröhren war der oben geschilderte Respirationsapparat eingeschaltet und nach der angegebenen Methode wurde ebenfalls die ausgeathmete Kohlensäure bestimmt. Das Exspirationsventil fasst entsprechend der geringen Grösse der Kaninchenathmung etwa 20 ccm. Nur in zwei unwesentlichen Punkten musste von der oben geschilderten Anordnung abgewichen werden: da die Exspiration unter Druck stattfindet, um die Luft durch die mit Kalilauge gefüllten Röhren zu treiben, zog ich vor, für die Inspiration ein Spritzflaschenventil zu verwenden; und die Gasuhr wurde vor dieses gelegt. Da die exspirirte Gasmenge fast genau gleich der inspirirten ist, so kommt der durch diese Anordnung bewirkte Fehler der Messung der Gasmenge in der That nicht in Betracht. Die grosse Gasuhr, an welcher der geschilderte Absaugeapparat befestigt ist, ist für den vorliegenden Versuch, bei welchem es sich doch nur um relativ kleine Gasmengen handelt, nicht hinreichend genau, deshalb wurde vor dieselbe noch ein kleiner Experimentirgasmesser zur Controle eingeschaltet.

Digitized by Google

Die Kalilauge (specifisches Gewicht = 1,25) befand sich in zwei 1,10 m langen, 16 mm breiten Glasröhren. Hinter den Kaliröhren befand sich noch ein mit Barytwasser gefülltes Spritzflaschenventil. Da das Kaninchen nicht vermochte, die exspirirte Luft durch die Kaliröhren zu treiben, wurde am Ende der Leitung vermittelst einer Wasserstrahlpumpe ein constanter schwacher, negativer Druck hervorgebracht, so schwach jedoch, dass die Exspiration immer noch unter starkem positiven Druck von Statten ging. Die zweite Kaliröhre nahm bei dem Versuch nur noch ein sehr geringes Quantum Kohlensäure auf, das Barytwasser blieb vollkommen klar. Die Kalimenge in beiden Röhren war genau bestimmt. Ihr Kohlensäuregehalt vor und nach dem Versuch wurde durch Entgasung von Proben in der Quecksilberpumpe in bekannter Weise bestimmt. Der Versuch gab nun folgende Daten:

Die Kohlensäureausscheidung des Kaninchens wird gleichzeitig nach beiden Methoden gemessen in der Zeit von 4 h. 28 m. bis 5 h. 19 m. Das Thier hatte 0,5 g Chloralhydrat erhalten. Die Athemgrösse war pro Minute:

Von	4 h	28 m	bis	4 h	33 m	=	314	ccm
=	4 h	33 m	=	4 h	36 m	=	330	=
=	4 h	36 m	=	4 h	40 m	=	385	=
=	4 h	40 m	=	4 h	44 m	=	232	=
=	4 h	44 m	=	4 h	50 m	=	306	=
=	4 h	50 m	=	5 h	4 m	=	285	=
=	5 h	4 m	=	5 h	16 m	=	311	=
=	5 h	16 m	=	5 h	19 m	=	283	=

Im Ganzen wurden von 4 h. 28 m. bis 5 h. 19 m. 15,520 Liter Luft bei einem Barometerstande von 756 mm und 20,4° Temperatur geathmet. Die abgesaugte Luftprobe betrug 105,3 ccm. Sie enthielt 3,73 Proc. Kohlensäure. Berechnet man nach diesen Daten die ausgeschiedene Kohlensäure, so erhält man **520,6 ccm.**

In beiden Röhren befanden sich 250 ccm Kalilauge. Diese enthielten ursprünglich 461,8 ccm Kohlensäure. Nach Schluss des Versuches enthielten sie 986,5 ccm; vom Thiere waren abgegeben 986,5 — 461,8 = **524,7 ccm** Kohlensäure. Es wurden jedesmal zur Probe 50 ccm Kalilauge entgast. Die Uebereinstimmung beider Methoden (520,6 : 524,7 ccm ausgeschiedener Kohlensäure) ist so gross, als sie irgend erwartet werden konnte.

Es ist noch nöthig, Einiges über die Vorsichtsmaassregeln anzuführen, die man bei Anwendung der Methode am Menschen zu beobachten hat. Die Versuchsperson muss ganz bequem auf einem

Digitized by Google

Sopha liegen oder sitzen; sobald die Lage eine gezwungene oder unangenehme ist, resultiren unwillkürliche Muskelbewegungen, welche den Sauerstoffverbrauch erheblich steigern können. Nach Beginn der Athmung am Apparat folgen meist einige Minuten, in denen die Athmung noch unregelmässig ist, d. h. wenn man die binnen 1 Minute geathmete Luftmenge an der Gasuhr abliest, so zeigt sich, dass die Lungenventilation nicht eine constante ist, meist sinkt sie langsam ab. Indess nach kurzer Zeit verschwindet diese Unregelmässigkeit. Die ruhige normale Athmung, welche sich jetzt einstellt, schwankt innerhalb relativ kleiner Grenzwerthe auf und nieder; betrachtet man genau, so erkennt man deutlich die Gesetzmässigkeit dieser Schwankungen.

Die Athmung am Apparat ging stets leicht und mühelos, wurde stundenlang ohne Beschwerden ertragen. Von Zeit zu Zeit liest man die Werthe an der Gasuhr ab. Es hat dies wesentlich den Zweck, einen objectiven Anhaltspunkt dafür zu haben, dass die Versuchsperson in der That ruhig gelegen und keine wesentlichen Muskelactionen gemacht hat. Jede Muskelaction treibt die Athmung deutlich in die Höhe und ein solcher abnormer Werth tritt dann sehr scharf aus der Reihe der übrigen normalen Werthe hervor.

Die Vorrichtung zum Absaugen der Luftprobe wird so eingestellt, dass nach der Füllung mit Quecksilber und Schluss sämmtlicher Hähne die Schnur so weit um das Rad gelegt ist, dass die kleine mit einem Hahn versehene Glasröhre über dem Niveau des höchsten Punktes der grossen Glasröhre steht. Bei der Athmung sinkt sie langsam herab. Steht die obere Oeffnung der kleinen Glasröhre ungefähr im Niveau des oberen Endes der Quecksilbersäule im grossen Glasrohr, so öffnet man den zum Exspirationsventil führenden Hahn und den Hahn der kleinen Glasröhre, liest im Moment, wo die ersten Quecksilbertropfen fallen, die Gasuhr ab und notirt die Zeit genau.

Der Plan, nach welchem die Alkoholversuche unternommen wurden, war folgender: Zunächst wurde der normale Gaswechsel der Versuchsperson in der Ruhe bestimmt. Stets wurde gewartet, bis seit der letzten genommenen Mahlzeit einige Stunden verflossen waren. Oefters wurde eine zweimalige Normalbestimmung am selben Tage, eine dicht vor der Mittagsmahlzeit, die andere einige Stunden nach derselben, vorgenommen.

War der normale Gaswechsel bestimmt, so wurde die betreffende Dosis Alkohol möglichst schnell getrunken und dann sofort wiederum

Digitized by Google

der Gaswechsel bestimmt. Die Zeit, welche der ganze Versuch in Anspruch nimmt, variirt etwas. Liegt die Versuchsperson sehr ruhig, so kann man sich eventuell mit einer Normalbestimmung begnügen, welche sich etwa über 30—40 Minuten ausdehnt, anderenfalls thut man gut, eine Controlbestimmung hinzuzufügen. Wie lange nach dem Einnehmen des Alkohols die Bestimmungen fortzuführen sind, war nicht a priori zu entscheiden; ursprünglich beobachtete ich noch stundenlang nachher, bei späteren Versuchen kürzte ich aus Gründen, die aus den Versuchen selbst sich ergeben haben, diese Zeit wesentlich ab; das Genauere über jeden einzelnen Versuch befindet sich in den im Anhang gegebenen Daten.

Der Alkohol wurde bei den ersten Versuchen als Alkohol absolutus verdünnt mit der hinreichenden Quantität Wasser und etwas Zucker gegeben, bei den späteren Experimenten wurde er auch in Gestalt von Wein und Cognac gereicht.

Es zeigte sich sehr bald, wie dies auch a priori zu erwarten war, dass die vorliegende Untersuchung mit Zuverlässigkeit nur innerhalb gewisser Grenzen ausführbar ist. Denn, sobald man stärker berauschende Dosen von Alkohol giebt, so kann man zwar wohl noch den Gaswechsel hinreichend scharf bestimmen, aber die Experimente werden fast stets werthlos, denn entweder werden die Versuchspersonen unruhig, werfen sich hin und her oder sie verfallen in Schlaf. Je nachdem das Eine oder das Andere stattfindet, erhält man dann ein Plus oder Minus, aber dies sind dann erst secundäre Folgen der Alkoholwirkung und haben mit dem reinen Effect derselben auf den Körper nichts gemein. Um daher überhaupt die Effecte sehr grosser Alkoholdosen studiren zu können, blieb nichts übrig, als einem Gewohnheitstrinker eine grosse Dosis Alkohol zu geben, wie er sie noch gerade vertrug. Eine solche Reihe ist in den mitgetheilten Versuchen enthalten.

Im Ganzen habe ich an 4 Personen experimentirt. Zwei derselben (Kr. und Me.) waren an mässigen, einer (Mo.) überhaupt nicht an Alkoholgenuss gewöhnt. Li. hingegen war Gewohnheitstrinker.

Gehen wir nunmehr zu den gewonnenen Resultaten über, so ist es zunächst interessant, einen Blick auf die Aufschlüsse zu werfen, die die angewandte Methode für die normale menschliche Respiration geliefert hat.

Die aus sämmtlichen Ruhewerthen gezogenen Mittel ergaben, dass Me., welcher von allen Versuchspersonen der fettreichste war, den geringsten Sauerstoffverbrauch (auf 1 Kilo Gewicht und 1 Minute bezogen) hatte, nämlich 3,27 ccm ($CO_2 = 2{,}28$).

Digitized by Google

Li., der der Musculöseste und an die schwerste Arbeit Gewöhnte war, hat pro Kilo Gewicht und Minute einen Sauerstoffverbrauch von 4,41 ccm. Kr., ein graciler Mensch, dessen Körperbau nichts besonders Bemerkenswerthes darbot, hatte pro Kilo und Minute einen Sauerstoffverbrauch von 3,53 ccm ($CO_2 = 2{,}88$ ccm).

Die Kohlensäurewerthe entsprechen den niedrigsten, welche nach der Pettenkofer'schen Methode gefunden sind, resp. sind noch etwas geringer als diese. Der Grund ist wohl, dass bei den mitgetheilten Versuchen in der That die Versuchspersonen so ruhig lagen, wie es im wachen Zustand möglich ist. Als mittlerer Sauerstoffconsum des Menschen in der Ruhe würde sich also ungefähr pro Kilo und Minute eine Grösse von 3,5—4,0 ccm ergeben.

Die Ruhewerthe, welche an verschiedenen Tagen gewonnen wurden, weichen nicht unwesentlich von einander ab; bei Kr. und Me. um ungefähr 15—20 Proc. des Gesammtgaswechsels, bei Li. um ungefähr 10 Proc. Es kann dies Schwanken nicht überraschen, wenn man bedenkt, wie die verschiedenen Erregungszustände der glatten Musculatur, der Drüsen u. s. w. auf den Sauerstoffconsum wirken, wie ferner der wechselnde, aber doch stets vorhandene Tonus der Körpermusculatur die Oxydation beeinflussen muss, Functionen, die von der Reizung peripherer Nerven, der Erregbarkeit des Centralnervensystems u. s. w. abhängen und gänzlich unserer Willkür entzogen sind. Die Ventilationsgrösse der Lungen endlich schwankte bei den untersuchten Personen zwischen 4,5—9,0 l, sie war annähernd dem Gewicht proportional.

Gehen wir nunmehr zu den Resultaten über, welche durch die vorliegende Untersuchung in Bezug auf den Einfluss des Weingeistes gewonnen sind, so ist es am zweckmässigsten, die bei den verschiedenen Versuchspersonen gewonnenen Ergebnisse einzeln durchzugehen.

Vorauf ist die Bemerkung zu schicken, dass vor und nach der Verabreichung grösserer Alkoholdosen die Körpertemperatur gemessen wurde. Ein Sinken über 0,5° C. wurde nie constatirt, und ein solches beeinflusst den Umfang der Oxydationen nicht wesentlich.

Am klarsten liegen die Verhältnisse bei Me. Die geringste Alkoholdosis war 30 ccm, die grösste 75 ccm; letztere hatte bereits deutlich berauschenden Effect. Indess es zeigte sich, dass die Sauerstoffaufnahme gänzlich ungeändert blieb, denn die geringen Schwankungen, welche das eine Mal positiv, das andere Mal negativ bei diesen Versuchen auftraten, fallen noch in das Bereich des Normalen. Hingegen zeigte sich, dass bei den grösseren Alkoholdosen die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure sank (von 290 ccm auf 265 ccm,

Digitized by Google

von 248 auf 217 ccm), ein Factum, auf dessen Bedeutung ich weiter unten zurückkommen werde.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei Kr. Abgesehen von der letzten Reihe, die aus im Anhang mitgetheilten Gründen nicht ganz beweisend ist, sehen wir eine in Betracht kommende Zu- oder Abnahme des Sauerstoffconsums nicht auftreten. Auch hier wurde mit der Dosis Alkohol bis zum berauschenden Effect gestiegen. Die Werthe im Normalzustand sind bald etwas höher, bald etwas niedriger als nach Einnahme des Alkohols; schien einmal eine über die Grenze des Normalen gehende Vermehrung vorzukommen, so bewies das Controlexperiment, dass doch nur eine Täuschung vorlag und factisch der Sauerstoffconsum sich innerhalb der normalen Grenzen als constant erwies. Dabei wurden speciell diese Versuche über eine relativ lange Zeit, bis zu 2 Stunden nach Einnahme des Alkohols, ausgedehnt.

Auch die ausgeschiedenen Kohlensäuremengen zeigten unter dem Einfluss des Alkohols keine wesentlichen Veränderungen. Ob Alkohol oder Wein resp. Cognac genommen wurde, machte keinen wesentlichen Unterschied.

Dass auch die Wirkung grosser Dosen Weingeist (125—190 ccm) auf einen an starken Alkoholgenuss gewöhnten Körper keine andere ist, als die bisher betrachtete, zeigen die an Li. angestellten Experimente. Die grösste auftretende Veränderung beträgt kaum 8 bis 9 Proc. (siehe die Bemerkungen im Anhang) des gesammten Sauerstoffwechsels. Die Kohlensäureproduction zeigte einmal einen etwas bedeutenderen Abfall (circa 11 Proc.), sonst wurde auch sie nicht wesentlich beeinflusst.

Gehen wir endlich zu den beiden an Mo. angestellten Versuchsreihen über (es war zu meinem Bedauern aus äusseren Gründen nicht möglich, mehr Experimente anzustellen), so ergiebt sich aus der ersten Reihe, dass die Wirkung einer mässigen Dosis Alkohol (30 ccm) auch auf den nicht an Alkohol gewöhnten Körper keine Wirkung hinsichtlich des Gaswechsels ausübt, anders dagegen eine berauschende Quantität. Nachdem 50 ccm absoluter Alkohol auf einmal genommen waren, trat die berauschende Wirkung deutlich hervor, sowohl psychisch als körperlich. Unter ihrem Einflusse stieg dann, und zwar sofort, für einige Zeit (etwa 50 Minuten) die Sauerstoffaufnahme von 237 ccm pro Minute auf 297 ccm, also um etwa 25 Proc., fiel dann allerdings schnell wieder ab auf 263 ccm.

Ich war nicht in der Lage, dieses Experiment noch einmal zu wiederholen und es ist ausserordentlich schwierig, gerade für diesen

Digitized by Google

Versuch eine geeignete Person zu finden, denn die meisten nicht an Alkoholgenuss gewöhnten Leute reagiren auf eine berauschende Quantität Alkohol mit solcher psychischer und körperlicher Unruhe, dass ein beweisender Versuch nicht mehr möglich ist. Auf der anderen Seite ist natürlich ein Experiment nicht hinreichend, einen bindenden Schluss zu gestatten.

Mit dieser einen Ausnahme aber, dass möglicherweise eine berauschende Quantität bei dem des Alkohols Ungewohnten eine ziemlich schnell vorübergehende Steigerung des Sauerstoffconsums bewirkt, können wir als wesentliches Ergebniss constatiren, dass die angewandten Dosen Alkohol einen in Betracht kommenden Effect auf die Sauerstoffaufnahme nicht hatten, dass also ein in Betracht kommendes Plus oder Minus von Oxydationen für den menschlichen Organismus nicht zu constatiren ist.

Die Kohlensäureausscheidung war entweder constant oder sie ging etwas herunter.

Fragen wir zum Schluss nach der Erklärung der gewonnenen Resultate, so ist dieselbe nach unseren heutigen physiologischen Anschauungen eine sehr einfache.[1]) Die Menge Sauerstoff, welche in der Ruhe dem Körper zur Verfügung steht, ist eine annähernd constante Zahl. Der Sauerstoffconsum kann gesteigert werden durch Muskel- oder Drüsenarbeit, nicht aber durch einfache Einführung oxydablen Materials. Die eingeführten verbrennbaren Stoffe werden aufgebraucht und dafür andere vor der Oxydation geschützt. Genau demnach, wie jeder andere Nahrungsstoff, verhält sich beim Menschen der Alkohol. Ein Theil des disponiblen Sauerstoffes, der sonst zur Oxydation anderer Stoffe dienen würde, wird zur Verbrennung des Alkohols benutzt, andere Stoffe dafür gespart, wie dies Voit bereits angenommen hat[2]), und auf diesem Wege erklären sich auch jene öfters beobachteten Minderausscheidungen an Kohlensäure. Denn dasselbe Quantum Sauerstoff liefert je nach der chemischen Zusammensetzung des oxydirten Körpers eine sehr verschiedene Menge Kohlensäure.

---

1) Siehe Speck, Dieses Archiv. II. Bd. S. 412 und v. Mering und Zuntz, Archiv für die gesammte Physiologie. XV. Bd. S. 634. XXXII. Bd. 1883.

2) Handbuch der Physiologie von L. Hermann. I. Theil. Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung von C. von Voit. S. 416. „Es fragt sich also, ob der Alkohol eine Aenderung im Stoffverbrauch hervorbringt. Nach den früheren Darlegungen ist dies allerdings der Fall: er schützt in mässigen Dosen etwas Eiweiss vor der Zersetzung und spart auch wahrscheinlich etwas Fett."

Digitized by Google

Während 100 ccm Sauerstoff bei der Oxydation des Alkohols nur 66 ccm Kohlensäure liefern, ist dies Verhältniss für die meisten sonst im Körper verbrannten Stoffe (Eiweiss, Fette, Kohlehydrate) ein wesentlich anderes, d. h. auf das gleiche Quantum aufgenommenen Sauerstoffes wird bedeutend mehr Kohlensäure als beim Weingeist ausgeschieden, so dass sich im Durchschnitt für den Menschen (siehe auch die Daten im Anhang) dies Verhältniss wie 80—90 : 100 stellt.

Wieso das eine Mal diese Wirkung des Alkohols auf die Ausscheidung der Kohlensäure so prägnant, das andere Mal dagegen überhaupt nicht hervortritt, ist zweifelhaft. Offenbar kommt hier eine Reihe einzelner Momente in Betracht, die wir nicht alle beherrschen; das Verhältniss, in welchem die im Körper kreisende Menge Alkohol zu den übrigen zur selben Zeit oxydirten Stoffen steht, die Geschwindigkeit, mit welcher er zunächst aufgenommen, dann aber verbrannt wird u. s. w., sind Factoren, die bei jedem Experiment und jedem Individuum sich verschieden gestalten können.

Es tritt hier auch am Menschen dasselbe Verhältniss hervor, welches für das Thier schon lange bekannt ist, dass nämlich die Ausscheidung der Kohlensäure von sehr viel complicirteren Bedingungen beherrscht wird, als die Aufnahme des Sauerstoffes. Von um so höherem Werth war es bei der vorliegenden Untersuchung, auch die Werthe des Sauerstoffconsums zu kennen; sie haben zum Schluss die Entscheidung gegeben, während nach den Kohlensäurewerthen wohl kaum eine so bindende Lösung der vorliegenden Frage sich hätte geben lassen.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Rath Binz für die Unterstützung, die er mir bei meiner Arbeit hat zu Theil werden lassen, meinen herzlichsten Dank zu sagen.

ANHANG.

Versuchsdaten.

Im Nachfolgenden sind die Versuchsprotokolle und die etwa zu einzelnen Experimenten gehörigen Bemerkungen enthalten. Die Versuchsprotokolle sind in der Art wiedergegeben, dass für jede Versuchsperson eine Tabelle mitgetheilt wird, in welcher die nothwendigsten Daten wiedergegeben sind: Zusammensetzung und Menge der Exspirationsluft, Sauerstoffdeficit, Kohlensäureproduction, Sauerstoffaufnahme und endlich das Verhältniss der abgegebenen Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff (Q).

Digitized by Google

TABELLEN.

Die Abkürzung L.V. im Folgenden bedeutet Lungenventilation, d. h. also die in einer Minute die Lunge passirende Luftmenge.

TABELLE I.

Versuchsperson Kr. 32 Jahre alt, 59 Kilo schwer, von gracilem Körperbau.

Nummer des Versuchs	Datum	Angabe, ob vor oder nach Alkoholgenuss	Zeit	Sauerstoffverbrauch reducirt auf 0° u. 76 cm Hg-Druck	Kohlensäureausscheidung reducirt auf 0° u. 76 cm Hg-Druck	Gehalt der Exspirationsluft an Sauerstoff	Gehalt der Exspirationsluft an Kohlensäure	Sauerstoffdifferenz	Lungenventilation beobachtet	Lungenventilation reducirt auf 0° und 76 cm Hg-Druck	Q	Barometer	Temperatur	Genossene Alkoholquantität
				ccm									Grad	
a	7/V. 86	vor	12^{17}—12^{53}	203,5	178,9	17,21	3,36	3,82	5,68	5,33	0,88	763	14,0	
b		vor	4^{52}—5^{36}	192,8	158,2	17,39	3,02	3,68	5,62	5,24	0,82	763	15,2	
c		nach	6^{01}—6^{23}	236,6	189,6	16,98	3,30	4,12	6,16	5,75	0,80	"	"	30 ccm
d		nach	6^{28}—7^{15}	219,5	175,1	17,09	3,20	4,01	5,87	5,45	0,80	"	"	
e	12/V.	vor	12^{06}—1^{32}	226,3	159,6	15,56	3,14	4,45	5,57	5,08	0,71	749	16,0	
f		vor	4^{29}—5^{01}	222,9	184,6	17,08	3,30	3,99	6,13	5,60	0,82	"	16,2	
g		vor	5^{06}—5^{27}	227,2	192,7	16,98	3,46	4,08	6,10	5,57	0,84	"	"	
h		nach	5^{45}—6^{30}	219,0	182,0	16,93	3,45	4,14	5,80	5,29	0,83	"	"	50 "
i		nach	6^{33}—7^{13}	220,4	166,4	16,79	3,29	4,36	5,54	5,04	0,75	"	"	
k	20/V.	vor	4^{20}—5^{04}	214,1	163,9	16,88	3,26	4,26	5,50	5,03	0,76	759	18,2	
l		nach	5^{21}—6^{04}	221,0	161,2	17,13	2,94	4,03	6,00	5,50	0,72	"	"	50 "
m		nach	6^{09}—6^{36}	207,2	168,0	17,02	3,30	4,07	5,57	5,09	0,81	"	"	
n	5/VI.	vor	5^{57}—6^{44}	196,1	164,0	17,06	3,35	4,01	5,40	4,90	0,84	755	18,9	
o		nach	6^{58}—7^{46}	227,3	170,5	16,80	3,27	4,36	5,75	5,21	0,75	"	"	70 "
p		nach	7^{55}—8^{51}	197,6	154,9	16,96	3,26	4,16	5,24	4,75	0,78	"	"	
q	9/VI.	vor	1^{21}—1^{56}	209,7	177,2	17,00	3,43	4,06	5,74	5,17	0,85	752	19,5	
r		vor	5^{14}—6^{05}	187,6	168,3	17,10	3,51	3,91	5,33	4,80	0,90	"	"	
s		nach	6^{10}—7^{01}	205,1	176,3	17,26	3,25	3,78	6,03	5,43	0,86	"	"	70 "
t		nach	7^{05}—7^{52}	198,7	170,6	17,22	3,28	3,82	5,78	5,20	0,86	"	"	
u		nach	7^{55}—8^{48}	208,0	169,4	16,94	3,38	4,15	5,57	5,01	0,81	"	"	
v	12/VI.	vor	12^{31}—1^{27}	178,6	145,5	16,67	3,61	4,43	4,47	4,03	0,81	755	19,8	
w		nach	1^{33}—2^{27}	207,6	161,7	16,48	3,63	4,66	4,94	4,46	0,78	"	"	25 "
x	15/VI.	vor	5^{42}—6^{36}	227,6	175,4	16,41	3,66	4,75	5,26	4,79	0,77	758	18,6	(in Portwein)
y		nach	6^{51}—7^{38}	215,3	171,9	16,89	3,37	4,22	5,60	5,10	0,79	"	"	60 ccm
z		nach	7^{42}—8^{36}	215,0	163,1	16,56	3,49	4,60	5,13	4,67	0,76	"	"	(in Cognac)
aa	17/VI.	vor	5^{02}—5^{58}	213,6	178,3	16,72	3,64	4,36	5,38	4,90	0,83	754	17,06	
bb		nach	6^{15}—7	—	—	—	—	—	5,90	—	—	"	"	75 ccm
cc		nach	7^{11}—8	217,5	164,3	16,69	3,39	4,49	5,32	4,85	6,76	"	"	(in Cognac)
dd	9/VII.	vor	4^{07}—5^{03}	203,0	169,2	16,65	3,70	4,44	5,07	4,57	0,83	756	19,8	
ee		nach	5^{16}—6^{04}	243,0	192,2	16,58	3,60	4,55	5,92	5,34	0,79	"	"	60 ccm
ff		nach	6^{07}—6^{56}	242,2	187,7	16,44	3,65	4,71	5,70	5,14	0,77	"	"	(in Rheinwein-mousseux)

Der mittlere Sauerstoffverbrauch in der Ruhe betrug 208 ccm. Der Sauerstoffverbrauch schwankte zwischen 178,6 und 227,6 ccm. Der mittlere Sauerstoffverbrauch pro Kilo und Minute betrug 3,53 ccm.

Digitized by Google

Die mittlere Kohlensäureausscheidung betrug 170,4 ccm. Die Kohlensäureausscheidung schwankt zwischen 145,5 und 192,7 ccm. Die mittlere Kohlensäureausscheidung pro Kilo und Minute betrug 2,88 ccm.

Tabelle II.

Versuchsperson Me. 24 Jahre alt, 96 Kilo schwer, ziemlich fettreiches Individuum.

Nummer des Versuchs	Datum	Angabe, ob vor oder nach Alkoholgenuss	Zeit	Sauerstoffverbrauch (reducirt auf 0° u. 76 ccm Hg-Druck)	Kohlensäureausscheidung (reducirt auf 0° u. 76 ccm Hg-Druck)	Gehalt der Exspirationsluft an Sauerstoff	Gehalt der Exspirationsluft an Kohlensäure	Sauerstoffdeficit	Lungenventilation beobachtet	Lungenventilation reducirt auf 0° und 76 ccm Hg-Druck	Q	Barometer	Temperatur	Genossene Alkoholquantität
				ccm									Grad	
a	19/V.	vor	11^{34}—12^{03}	321,5	269,3	17,28	3,30	3,94	8,86	8,16	0,83	758	16,4	30 ccm
b		nach	12^{20}—12^{52}	329,8	269,5	17,21	3,22	3,94	9,09	8,37	0,82	"	"	
c	21/V.	vor	5^{06}—5^{41}	324,8	291,6	17,10	3,51	3,91	9,17	8,31	0,90	759	19,9	
d		vor	5^{46}—5^{59}	329,1	289,0	17,09	3,46	3,94	9,22	8,35	0,87	"	"	
e		nach	6^{16}—6^{46}	336,7	262,9	16,92	3,28	4,20	8,85	8,02	0,78	"	"	50 "
f		nach	6^{50}—7^{21}	346,5	268,8	16,89	3,29	4,24	9,02	8,17	0,77	"	"	
g	19/VI.	vor	11^{26}—12^{18}	282,0	248,2	16,78	3,74	4,25	7,3	6,64	0,88	749	17,0	
h		nach	12^{52}—1^{28}	278,7	217,6	16,92	3,28	4,20	7,3	6,64	0,78	"	"	75 "

Die mittlere Sauerstoffaufnahme beträgt 314,5 ccm, sie schwankt zwischen 282,0 und 329,1 ccm. Die mittlere Kohlensäureausscheidung betrug 219,6 ccm, sie schwankte zwischen 248,2 und 289,0 ccm. Der mittlere Sauerstoffverbrauch pro Kilo und Minute betrug 3,27 ccm. Die mittlere Kohlensäureausscheidung betrug 2,28 ccm pro Kilo und Minute.

Tabelle III.

Versuchsperson Mo. Ca. 30 Jahre alt. Nicht an Alkoholgenuss gewöhnt.

Nummer des Versuchs	Datum	Angabe, ob vor oder nach Alkoholgenuss	Zeit	Sauerstoffverbrauch (reducirt auf 0° u. 76 ccm Hg-Druck)	Kohlensäureausscheidung (reducirt auf 0° u. 76 ccm Hg-Druck)	Gehalt der Exspirationsluft an Sauerstoff	Gehalt der Exspirationsluft an Kohlensäure	Sauerstoffdeficit	Lungenventilation beobachtet	Lungenventilation reducirt auf 0° und 76 ccm Hg-Druck	Q	Barometer	Temperatur	Genossene Alkoholquantität
				ccm									Grad	
a	29/V.	vor	11^{59}—12^{20}	231,9	186,7	17,53	2,85	3,54	7,25	6,55	0,80	756	19,4	
b		nach	12^{27}—1^{10}	237,5	196,4	17,17	3,16	3,82	6,88	6,21	0,82	"	"	30 ccm
c	1/VI.	vor	10^{20}—11^{01}	247,7	213,5	16,87	3,60	4,18	6,55	5,93	0,86	756	19,2	
d		vor	11^{04}—11^{26}	228,5	202,8	16,50	4,00	4,51	5,60	5,07	0,89	"	"	
e		nach	11^{39}—12^{22}	297,0	235,8	15,99	4,10	5,17	6,35	5,75	0,79	"	"	50 "
f		nach	12^{26}—1^{06}	262,9	228,0	16,91	3,59	4,14	7,02	6,35	0,86	"	"	

Die mittlere Sauerstoffaufnahme betrug 236 ccm, die mittlere Kohlensäureausscheidung 208 ccm.

Digitized by Google

Tabelle IV.

Versuchsperson Li. 25 Jahre alt, 72 Kilo schwer, fettarm und musculös. Arbeiter, Potator.

Nummer des Versuchs	Datum	Angabe, ob vor oder nach Alkoholgenuss	Zeit	Sauerstoffverbrauch (reducirt auf 0° u. 76 ccm Hg-Druck)	Kohlensäureausscheidung (reducirt auf 0° u. 76 ccm Hg-Druck)	Gehalt der Exspirationsluft: Sauerstoff	Gehalt der Exspirationsluft: Kohlensäure	Sauerstoffdeficit	Lungenventilation: beobachtet	Lungenventilation: reducirt auf 0° und 76 ccm Hg-Druck	Q	Barometer	Temperatur	Genossene Alkoholquantität
													Grad	
a	25/VI.	vor	$5^{24}-6$	319,2	225,8	16,60	3,26	4,61	7,57	6,92	0,71	758	17,8	
b		nach	$6^{47}-7^{17}$	301,8	241,5	17,34	3,00	3,75	8,80	8,05	0,80	"	"	190 ccm
c	30/VI.	vor	$10^{02}-10^{19}$	305,6	271,4	16,82	3,74	4,21	7,90	7,26	0,89	762	18,0	(in Cognac)
d		nach	$11^{06}-11^{45}$	296,7	242,9	16,95	3,39	4,14	7,80	7.17	0,72	"	"	125 ccm
e		nach	$11^{53}-12^{10}$	277,6	218,0	16,98	3,25	4,14	7,30	6,71	0,79	"	"	(in Cognac)
f	3/VII.	vor	$11\ -11^{44}$	262,3	201,3	16,59	3,50	4,56	6,25	5,75	0,77	765	18,4	
g		nach	$12^{15}-12^{49}$	301,8	231,1	16,99	3,17	4,14	7,92	7,29	0,77	"	"	125 ccm
h		nach	$12^{51}-1^{03}$	298,8	241,8	17,16	3,18	3,93	8,26	7,60	0,80	"	"	(in Cognac)
i	11/VII.	vor	$11^{07}-11^{58}$	328,5	251,4	16,27	3,75	4,90	7,34	6,70	0,76	762	19,2	

Die mittlere Sauerstoffaufnahme betrug 317,7 ccm, schwankte zwischen 305,6 und 328,5 ccm; die mittlere Kohlensäureausscheidung 249,5, schwankte zwischen 325,8 und 271,4 ccm. Der mittlere Sauerstoffverbrauch pro Kilo und Minute betrug 4,41 ccm. Die mittlere Kohlensäureausscheidung betrug 3,47 ccm.

Zu Tabelle I.

Reihe ee und ff. Es waren 350 ccm Rheinweinmousseux = 52 ccm Alcoh. abs. genommen. Beim Liegen auf dem Sopha trat infolge der fortwährenden Neigung zum Aufstossen Unbehagen auf, daher war die Lage nicht ganz ruhig. In diesem Umstand ist wohl der Grund für die Erhöhung des Sauerstoffconsums zu suchen.

Zu Tabelle II.

Reihe f. Während dieser Reihe lag Me. 6 Minuten lang nicht ganz ruhig. Die Athemgrösse, welche sonst zwischen 8,5 — 8,9 l schwankte, stieg während dieser Zeit auf 9,4 im Durchschnitt. Daher rührt wohl die allerdings auch an sich geringe Erhöhung des Gaswechsels.

Zu Tabelle IV.

Reihe e. Li. schläft ziemlich fest ein, woher sich die geringen Werthe des Gaswechsels erklären.

Reihe f. Die Athemgrössen pro Minute waren folgende: 8,1—8,0—7,2—6,5—6,3—5,6—5,4—5,5—4,8—5,0—4,8—4,6—8,3—7,6—8,5—8,0—8,4—8,8 u. s. w.

Digitized by Google

Nach den ersten 3 Werthen (entsprechend 6 Minuten) trat Schlaf ein; bei dem Werth 8,5 hörte er wieder auf. Daher rühren die niedrigen Werthe für den Sauerstoffconsum. Da am selben Tage aus äusseren Gründen der Versuch nicht allzu lange fortgesetzt werden durfte, so wurde später (Reihe i) noch eine Normalbestimmung im wachen Zustand ausgeführt.

Bonn, October 1886.

NACHTRAG.

Nachdem vorstehende Arbeit bereits zur Publication eingesandt war, erschien eine Mittheilung von N. Zuntz und Berdez[1]) über dasselbe Thema. Zuntz und Berdez constatirten in 4 Versuchen, dass die Sauerstoffaufnahme des Menschen nach Einnahme von 20 bis 30 ccm Alc. absol. eine sehr geringe Zunahme (3,5 Proc. im Mittel) erfuhr. Aehnliche Zunahmen (siehe die Daten der Tabellen) habe auch ich manchmal beobachtet; da sie indess inconstant waren und auch Verminderungen vorkamen, ist es mir fraglich, ob auf so geringe Zunahmen Gewicht zu legen ist. Hinsichtlich der theoretischen Deutung der Versuche stimme ich mit Zuntz und Berdez vollkommen überein.

1) Fortschritte der Medicin. 1887. Heft 1: Beitrag zur Kenntniss der Einwirkung des Weingeistes auf den Respirationsprocess des Menschen. Nach Versuchen mit Dr. Berdez aus Lausanne referirt von Prof. N. Zuntz in Berlin.

Digitized by Google

XVIII.

Ueber Luftschlucken und Schluckgeräusche.

Von

H. Quincke
in Kiel.

I.

Broncho-Oesophagealfistel mit Luftaspiration nach der Speiseröhre.[1])

Der 5½ jährige Arbeitersohn H. T., wie seine Geschwister seit 14 Tagen an Keuchhusten leidend, erkrankte am 7. März 1885 plötzlich ernstlicher mit heftigerem Husten, Erbrechen, häufigem Aufstossen und Auftreibung des Leibes. Das Erbrechen soll anfänglich etwas Blut enthalten haben.

Am 9. März auf die medicinische Klinik aufgenommen, zeigt der mässig kräftige Knabe eine sehr frequente und mühsame Athmung (40 bis 60 in der Minute). Er sitzt meist aufrecht im Bett. Die durch den aufgetriebenen Leib nach aussen gedrängten Rippenbogen werden inspiratorisch eingezogen, der untere Lungenrand steht rechts vorn am unteren Rand der 6.(—7.) Rippe. Das Athmungsgeräusch ist scharf vesiculär, hier und da von crepitirendem bis grossblasigem Rasseln begleitet. Links hinten unten die Zeichen einer beginnenden Verdichtung, welche in den nächsten Tagen vollständiger wird.

Patient leidet an häufig wiederkehrenden, hartnäckigen Hustenanfällen, welche, bis gegen 1 Minute dauernd, nur mässig reichlichen, wenig zähen, eitrigen Schleim herausbefördern und oft unterbrochen werden durch heftiges Erbrechen, wobei wenig Flüssigkeit, aber viel Luft entleert wird. Ausserdem wird fast fortwährend geruchloses Gas durch Ructus und Flatus entleert, — letzteres reichlicher bei Druck auf das Hypogastrium. Nach dem Grade der Gasentleerung wechselt der Umfang des Leibes von 60—64 cm, der Stand des unteren Lungenrandes um 2 cm oder einen vollen Intercostalraum. Schon wenige Minuten nach geschehener reichlicherer Entleerung und sichtlichem Einsinken des Leibes, besonders der Magengegend, wird ganz allmählich der alte Umfang des Leibes wieder erreicht.

---

1) Dieser Fall ist schon erwähnt in der Dissertation von Dr. J. Hubert, Ein Fall von Tracheostenose u. s. w. Kiel 1885.

Digitized by Google

Dass die Gase in der Hauptsache atmosphärische Luft sein mussten, wurde schon durch ihre Masse, dann durch die Analyse bewiesen. Durch ein in den After geführtes Rohr konnte man die Darmgase leicht in einem wassergefüllten Cylinder auffangen; zuweilen gingen in wenigen Minuten 500 ccm ab. Eine mit improvisirten Apparaten ausgeführte ungefähre Analyse des Gases ergab (durch Absorption mit Natronlauge, resp. mit Pyrogallussäure-Alkali) in 3 verschiedenen Portionen am 10. und 11. März:

CO_2	O
1 pct.	9 pct.
4 =	13 =
2,4 =	14,6 =

Der hohe O- und geringe CO_2-Gehalt des Gasgemisches[1]) beweisen die Schnelligkeit des Luftdurchganges durch den Darm; für die Beimischung von Gährungsgasen blieb daher wenig Zeit und so dürfte der Rest (mit Ausnahme vielleicht der ersten Portion) hauptsächlich N gewesen sein.

Wie die atmosphärische Luft in den Darmtractus gelangte, blieb freilich dunkel; Schluckbewegungen waren nie zu sehen; Auscultation am Rücken ergab nichts; bei Auscultation in Epigastrium wurde, ausser gelegentlichen gurrenden Geräuschen von Magen- und Darmperistaltik, gewöhnlich nichts wahrgenommen, nur einige Male schien während der Exspiration ein gurrendes, ein anderes Mal mehr klingendes Geräusch hörbar zu sein, das durch Eintritt von Luft aus der Speiseröhre in den Magen bedingt sein konnte.

Die Kräfte des Kranken wurden durch das fortwährende Aufstossen, Husten und Erbrechen sehr mitgenommen. Nahrungsaufnahme und Harnabsonderung waren sehr gering. Der Puls klein, 130—150. Die Temperatur 39—40 °. Die Organe boten ausser dem eben Angeführten nichts Abnormes. Behandlung: Wein, Apomorphin, feuchtwarme, später kalte Umschläge. Auf Chloralhydrat (0,1—0,4) nahmen die Eructationen und der Meteorismus etwas ab.

Während anfänglich die Ructus und Flatus alle 3—5, das Lufterbrechen alle 15—30 Minuten auftraten, verringerte sich dies und zugleich der Meteorismus im Laufe der nächsten Woche, der Leibesumfang ging zeitweise auf 58 cm zurück. Dagegen bildete sich die Verdichtung der Lunge links hinten unten immer deutlicher heraus. Unter zunehmender Störung der Athmung und Verfall der Kräfte starb Patient am 24. März.

Die Section ergab: Verkäsende Pneumonie des linken unteren Lappens; frische linksseitige Pleuritis, Tuberculose der Lungen, Leber, Milz, Nieren und Bronchialdrüsen, Zerfall von verkästen Bronchialdrüsen mit Durchbruch nach dem linken Bronchus und nach der Speiseröhre.

---

1) Kolbe und Ruge fanden (Landois, Physiologie. S. 341) in den Aftergasen des Menschen bei Milchnahrung:

CO_2 16,8 H 43,3 CH_4 0,9 N 38,3.

Digitized by Google

Die Perforationsöffnung im Bronchus ist an der unteren Wand parallel der Längsaxe desselben gelegen; sie beginnt 5 mm von der Bifurcationsstelle, ist von unregelmässiger Gestalt, 19 mm lang, bis 5 mm breit.

Die Durchbruchstelle in der Schleimhaut der Speiseröhre zeigt glatte Ränder, hat 3 — 4 mm Durchmesser und 2 stecknadelknopfgrosse Nebenöffnungen; sie ist nach rechts hinten unten von der bronchialen Durchbruchstelle gelegen und auf der kürzesten Verbindungslinie 15 mm von derselben entfernt. Die Wandung der Speiseröhre ist schräg von oben nach unten durchbohrt, so dass ein klappenartiger Verschluss besteht.

Sonstige Abnormitäten in Wandung und Lage von Schlund, Speiseröhre und Magen finden sich nicht.

Hiernach ist der Verlauf des Falles wohl so aufzufassen: Durch die Keuchhustenerkrankung wurde an den verkästen Bronchialdrüsen frische Schwellung und Schmelzung verursacht; am 7. März bricht die Drüse nach dem linken Bronchus durch (heftiger Husten mit Blut„brechen", Fieber, Aspirationspneumonie links unten); gleichzeitig (vielleicht auch schon früher) Durchbruch nach der Speiseröhre. Wegen des klappenartigen Verschlusses gelangen Speisen weder beim Schlucken noch Erbrechen in den Bronchus, wohl aber kann Luft vom Bronchus nach dem Oesophagus hin die Klappe passiren; dies geschieht während jeder Inspiration, bei welcher die Druckverminderung im Bronchus wegen des sofortigen Nachströmens der Luft von aussen ja geringer sein muss, als im Oesophagus; bei der folgenden Exspiration wird durch die Klappe der Rücktritt der Luft in den Bronchus verhindert; bei hinreichender Grösse (nach einem oder mehreren Athemzügen) löst die Luftblase eine Bewegung der Speiseröhre aus, durch welche erstere in den Magen befördert wird. Drang bei jedem Athemzuge durchschnittlich auch nur 1 ccm Luft in die Speiseröhre, so werden bei der hohen Athemfrequenz in 10 Minuten schon 400—600 ccm nach Magen und Darm befördert sein.

Begünstigend für die inspiratorische Druckverminderung in der Speiseröhre dürfte übrigens die Verdichtung des linken unteren Lungenlappens gewirkt haben, indem der inspiratorische Zug von Zwerchfell und Brustwandung mittelst desselben und der geschwollenen Bronchialdrüsen directer auf die Speiseröhre übertragen wurde, als bei normaler Lunge geschehen sein würde.

Wahrscheinlich ist auch die Drüsenhöhle bald nach der Perforation noch starrwandig und klaffend gewesen, während mit Entleerung des käsigen Materials die Wände sich mehr aneinander legten, so dass in den letzten Lebenstagen weniger Luft in die Speiseröhre aspirirt wurde.

Jedenfalls muss man im vorliegenden Fall auf diese besonderen

Digitized by Google

mechanischen Bedingungen zurückkommen, da bei den gar nicht so seltenen Broncho-Oesophagealfisteln bisher nichts von einer solchen Luftaspiration beobachtet wurde.

Die in den Magen beförderte Luft dehnte zunächst diesen, dann auch den Darm aus; wahrscheinlich hatte dadurch die Contractilität des Darms und die Schlussfähigkeit des Pylorus gelitten, denn weder die sichtbare Peristaltik, noch die hörbaren Geräusche entsprachen an Häufigkeit der Masse abgehender Blähungen.

II.

Die Entstehungsweise des Meteorismus in dem besprochenen Falle war während des Lebens nicht zu erkennen gewesen; erst durch die Section wurde sie klargelegt. Auffallend blieb es dabei, dass der Eintritt der Luft in den Magen sich auscultatorisch nicht deutlicher bemerkbar gemacht hatte.

Um Aufklärung zu gewinnen, stellte ich Thierversuche an, aus denen sich, wie ich glaube, für die Bedingungen der Entstehung der Schluckgeräusche überhaupt einige Folgerungen ergeben.

1. Um die Verhältnisse des klinischen Falles möglichst nachzuahmen, wurde den in Rückenlage aufgebundenen Hunden in Chloralmorphiumnarkose eine dünne Schlundsonde (von 7—8 mm Durchmesser) in die Speiseröhre geführt und so fixirt, dass die Oeffnung der Sonde 5—15 cm oberhalb der Cardia lag. Durch die Sonde und einen damit verbundenen Gummischlauch und T-Rohr konnte nach Belieben aus einer Bürette ein bestimmtes Volumen Wasser oder aus einer graduirten Spritze ein bestimmtes Volumen Luft (gewöhnlich 10 ccm) in den genannten Abschnitt der Speiseröhre eingeführt werden.

2. Regelmässig wurde nun die „Schluckmasse", wie ich sie der Kürze halber nennen will, in den Magen hinabbefördert durch die von Kronecker und Meltzer[1]) näher studirte Contractionswelle der Speiseröhre; eigentliche Schluckbewegungen (in Schlund und Kehlkopf) traten nur sehr selten ohne bekannte Veranlassung ein; Rückwärtsbeförderung der Schluckmasse nach dem Pharynx (wodurch eine Schlingbewegung ausgelöst werden konnte) fand äusserst selten und nur bei Einführung etwas grösserer Volumina Luft (20—30 ccm) statt.

Dieser feste Schluss der Speiseröhre um das eingeführte Schlundrohr war übrigens in gleicher Weise für Luft und Flüssigkeit vorhanden bei senkrechter wie bei umgekehrt senkrechter Stellung der Körperaxe.

3. Mittelst König'schen Stethoskopes wurde nun die Magengegend links vom Proc. xiphoid. auscultirt und fast regelmässig einige Secunden

1) Archiv für Physiologie von E. Du Bois-Reymond. 1883. Suppl.-Bd. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1884. Beil. 16—24.

Digitized by Google

nach Einführung der Luft ein Geräusch wahrgenommen, das bald als Gurren, bald als Kluckern, bald als mittelblasiges Rasseln bezeichnet werden konnte und dem „zweiten" oder secundären Schluckgeräusch beim Menschen durchaus ähnelte. Das Geräusch trat durchschnittlich 4—5 Secunden nach Einführung der Luft in die Speiseröhre auf, sehr selten früher, manchmal später, bis zu 20 Secunden, manchmal kam es mehrfach, z. B. nach 4, 11, 15, 20 Secunden und noch später; dies geschah namentlich, wenn die Sondenöffnung etwas höher lag und die eingeblasene Luftmenge grösser war. Einige Mal blieb das Geräusch ganz aus, bis nach 1 Minute etwa neue Schluckmasse eingeführt wurde — wohl weil gar keine Contractionswelle ausgelöst worden war. Bei höherer Lage der Sondenöffnung schien die Zeit bis zum Auftreten des Geräusches etwas länger zu sein.

4. War die Schluckmasse Wasser, so fehlte das Geräusch ausnahmslos; nur wenn vorher Luftportionen eingeblasen waren, so dass Schläuche und Sonde noch Luft enthielten, war auch das Geräusch die ersten paar Male noch hörbar.

5. In einigen Versuchen wurden Bauchhöhle und Magen eröffnet und letzterer durch Haken klaffend erhalten, so dass man die Cardia übersehen und sich überzeugen konnte, dass in der That 4—5 Secunden nach Einführung in den Oesophagus die Schluckmasse stossweise in den Magen eintrat; war es Wasser, geräuschlos rieselnd — war es Luft, ein Rasselgeräusch erzeugend, das ebenso durch das Stethoskop neben dem Schwertfortsatz gehört wurde, so dass die Entstehung etwa eines anderen Geräusches im Oesophagus auszuschliessen war.

6. Wie schon erwähnt, war der Charakter des Luftschluckgeräusches ein sehr verschiedener; zum Theil hängt dies sicherlich von der Menge und Consistenz des flüssigen Mageninhaltes und von der Grösse und Lage des daneben vorhandenen Luftraumes ab: Bei einem Hunde war es trotz mehrfachen Lufteinblasens in den Oesophagus nicht deutlich zu hören; hier war der Magen, wie sich bei der Eröffnung ergab, mit dicklichem Speisebrei und Stroh angefüllt; nach Ausräumung des Magens entstand das Luftschluckgeräusch wie sonst. — Bei einem anderen Hunde, dessen Magen zur Hälfte mit Mehlbrei, zur Hälfte mit Luft angefüllt war, war das Luftschluckgeräusch in horizontaler Rückenlage laut, tief und grossblasig, bei senkrechter Stellung der Körperaxe mit dem Kopf nach oben sehr leise und kleinblasig.

In einem anderen Versuch, in welchem der Magen neben Luft ziemlich viel Wasser enthielt, wurde das Geräusch bei übrigens ganz gleichem Modus der Lufteinblasung viel dumpfer, als der Körper aus horizontaler Rückenlage in senkrechte Stellung mit dem Kopf nach unten gebracht wurde; die Zeit bis zum Auftreten des Geräusches blieb übrigens wie vorher.

Bei sehr starker Luftfüllung des übrigens leeren Magens wurde das Luftgeräusch gewöhnlich viel leiser als vorher; in einem Falle tiefer und mehr gurrend; als ein Theil der Luft abgelassen und durch 500 ccm Wasser ersetzt war, wurde das Geräusch weniger laut und tief, mehr kleinblasig.

Digitized by Google

7. Machte der Hund wirkliche Schluckbewegungen — spontan, oder wenn man ihm einige Cubikcentimeter Wasser mittelst Sonde in den Schlund laufen liess, so wurde regelmässig Luft mitgeschluckt; nach 4 bis 5 Secunden etwa hörte man das Cardialgeräusch, resp. sah bei eröffnetem Magen die Luft aus der Cardia austreten.

8. Unmittelbar vor einem Brechact hörte die regelmässige Contraction des Oesophagus auf, wenigstens fehlten etwa 1 Minute vor dem Erbrechen plötzlich die bis dahin regelmässig hörbaren Geräusche beim Lufteinblasen.

9. Setzte ich die im Oesophagus liegende Sonde in offene Verbindung mit der hochstehenden wassergefüllten Bürette, so fand ein continuirlicher Zufluss von Wasser zum Oesophagus statt. In jedem Einzelversuch wurden so etwa 200 ccm hinter einander eingeführt; vor Anstellung des nächsten Versuches wurde der Magen dann durch die eingeführte Sonde erst wieder entleert.

In diesen Versuchen blieb nun auch bei einer Höhe der Wassersäule von 1 und selbst 2 m der Inhalt der Speiseröhre durch tonischen Schluss des oberen Oesophagustheiles vom Schlunde abgesperrt und floss nur nach dem Magen zu ab; dies geschah aber nicht continuirlich, sondern in Absätzen, wie man an dem Sinken der Flüssigkeitssäule in der Bürette erkennen konnte. Die Zahl der Stromstockungen betrug, während 200 ccm Wasser in etwa 70 Secunden abflossen, 13—17 und zwar entsprachen die Pausen zu Anfang des Fliessens ungefähr je 10 ccm oder weniger, zu Ende des Fliessens je 15—20 ccm. War Bauch und Magen bei dem Versuch geöffnet, so sah man wie, gleichzeitig mit dem Stocken des Flüssigkeitsniveaus oben, das Wasser stossweise durch die Cardia gepresst wurde. Am unversehrten Thier konnte letzterer Vorgang nicht direct wahrgenommen werden, denn niemals war er von einem Geräusch begleitet, auch nicht, als ich nach mässiger Füllung des Magens mit Luft das Thier senkrecht mit dem Kopf nach oben aufstellte.

10. Wurde zwischen Oesophagussonde und Bürette eine Luftflasche eingeschaltet, so liessen sich in ganz ähnlicher Weise 200 ccm Luft unter gleichmässigem (langsam abnehmendem) Drucke in die Speiseröhre pressen. Auch diese entwich nie nach dem Schlunde, sondern nur nach dem Magen und zwar absatzweise, wie man beim unversehrten Thier an dem Cardialgeräusch hören, bei eröffnetem Magen gleichzeitig sehen konnte. Mit jedem Lufteintritt in den Magen stockte das Sinken der Flüssigkeit in der Bürette, freilich nicht so scharf wie bei Wasser, wegen der Elasticität der zwischenliegenden Luft; bei geöffnetem Magen fiel diese Stockung mit dem Cardialrasseln zusammen, am unversehrten Thier schien sie demselben einen Moment voraufzugehen. Während 200 ccm Luft einströmten, hörte man beispielsweise das Geräusch

3, 6, 7, 10, 14, 20, 23 Secunden,

in einem anderen Versuch

4, 6, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 30, 33, 37 Secunden

Digitized by Google

nach Beginn des Luftstromes; übrigens wechselte die Zahl der Einzelgeräusche sehr, doch war unter sonst gleichen Bedingungen bei Luft die Zahl der Unterbrechungen geringer als bei Wasser.

Vorstehende Versuche bestätigen durchaus die von Kronecker und Meltzer gegebene Darstellung der Oesophagusbewegung, indem sie den letzten Theil des Schluckactes gesondert darstellen; ganz unabhängig von der Schlingbewegung der Zungen- und Rachenmusculatur wird durch die eingeführte Masse reflectorisch die Speiseröhrenmusculatur zur peristaltischen Contraction angeregt; das dabei beobachtete Intervall von 4—5 Secunden bis zum Durchtritt durch die Cardia wird sich zusammensetzen aus der Latenzzeit der Erregung, der Contractionsdauer und der für Zurücklegung des Weges erforderlichen Zeit. Da die Einführung der „Schluckmasse" in die Speiseröhre selbst keine momentane sein kann, ist auch die Bestimmung dieses Intervalles nur relativ genau; doch hätte es mich zu weit geführt, auf andere Weise, etwa durch elektrische Reizung, diesen Punkt (namentlich auch mit Rücksicht auf die Lage der Sondenöffnung) genauer zu untersuchen. Die gelegentliche längere Dauer des Intervalles und die Wiederholung des Cardialgeräusches zeigen, dass eine gewisse Luftmenge nicht nothwendig sofort die Contraction auslöst und dass die Luft nicht immer vollständig entleert wird, sondern der Rest erst nach unbestimmter Zeit weiter befördert werden kann. Die letzten Versuche (9, 10) zeigen, dass auch bei fortwährendem Nachströmen zum Oesophagus die Cardia tonisch geschlossen bleibt und die Schluckmasse portionsweise durch die Peristaltik des Oesophagus weiter befördert wird.

Bezüglich des Schluckgeräusches ergiebt sich, dass zum Zustandekommen desselben die Schluckmasse nothwendig Luft beigemengt enthalten muss, dass aber auch, wenn diese Bedingung gegeben ist, Grad und Art der Magenfüllung den Charakter und die Intensität des Geräusches beeinflussen, so dass es unter Umständen auch fehlen kann.

In dem oben beschriebenen klinischen Fall war der Uebertritt der Luft aus dem Oesophagus in den Magen wohl deshalb von keinem oder sehr leisem Geräusch begleitet, weil der Magen stets viel Luft und nur wenig flüssigen Inhalt (darunter zähen Bronchialschleim) enthielt (vgl. Nr. 6 der Versuche), vielleicht auch, weil die Contractionen des fortwährend thätigen unteren Oesophagusabschnittes wegen Ermüdung nur schwach waren; damit mag es auch zusammenhängen, dass das Geräusch niemals während der Inspiration gehört wurde.

Digitized by Google

III.

Die im Thierversuch gewonnene Erfahrung, dass das secundäre Schluckgeräusch (Meltzer's Durchpressgeräusch) nur bei Gegenwart von Luft in der Schluckmasse zu Stande komme, wird auch auf den Menschen übertragen werden können und bestätigt in diesem Punkte die von Zenker[1]) gegebene Erklärung der Schluckgeräusche. Wenn man die an den Brustorganen hörbaren Geräusche zur Vergleichung heranzieht, so wäre also das secundäre Schluckgeräusch ein Rasselgeräusch, während Kronecker und Meltzer dasselbe „durch unregelmässige Schwingungen der Cardia" zu Stande kommen lassen, also nach Analogie der Gefässgeräusche. Schon wegen der Beschaffenheit der Oesophaguswandung und der geringen Geschwindigkeit des Flüssigkeitsstromes unwahrscheinlich, wird diese Erklärungsweise widerlegt durch das Fehlen des Geräusches bei luftfreier Schluckmasse.

Mit der Erklärung des Durchpressgeräusches als Rasselgeräusch lässt sich sehr wohl in Einklang bringen die Beobachtung von Ewald[2]), dass das Geräusch auch mehrfach und ohne voraufgegangenen Schluck, sowie die Beobachtung von Meltzer[3]), dass es nach dem Aufstossen gehört werden kann; in beiden Fällen wird ein kleiner Luftrest (vom letzten Schluck, resp. von der aufgestossenen Luftmasse) längere Zeit im Oesophagus verweilt haben, ohne eine Contraction auszulösen, wie dies auch in den Thierversuchen vorkam.

Aehnliches findet bei folgendem an mir selbst beobachteten Vorgange statt:

Während anhaltenden Sprechens wird zuweilen durch irgend eine ungewöhnliche Bewegungscombination, wie ich deutlich fühle, etwas Luft in die Speiseröhre aspirirt[4]), gewöhnlich entweicht dieselbe bei der nächstfolgenden Exspiration nach oben; manchmal aber bleibt ein Rest im Oesophagus zurück, dessen peristaltische Hinabbeförderung ich deutlich fühlen kann, bald sofort, bald erst nach einer Minute oder mehr.

Da das secundäre Schluckgeräusch nun bei den meisten Menschen gehört wird, beweist es, dass in der Regel beim Schlucken Luft mitgeschluckt wird.[5])

---

1) Berliner klinische Wochenschrift. 1884. S. 38.

2) Ebenda. 1883. S. 806. Siehe auch Dirksen, Beiträge zur Lehre von den Schluckgeräuschen. Diss. Berol. 1885. S. 42.

3) Berliner klinische Wochenschrift. 1884. S. 448.

4) Vgl. Weissgerber, der dies willkürlich bewerkstelligt. Berliner klin. Wochenschrift. 1878. S. 521.

5) Die physiologischen Handbücher sprechen sich über diesen Punkt nicht bestimmt aus, nur Donders (Physiol. S. 275) scheint es anzunehmen.

Digitized by Google

Doch ist zu betonen, dass Fehlen des Geräusches nicht die Abwesenheit von Luft in der Schluckmasse beweist. Sowohl der Charakter als das Zustandekommen des Geräusches hängen bei geschehenem Luftschluck noch ab von der Consistenz der sonstigen Schluckmasse und des Mageninhaltes, sowie namentlich von der Menge und Gestalt der als Resonator dienenden Magenluft.

Dies beweisen die oben angeführten Beobachtungen an Hunden (6), sowie Beobachtungen von Meltzer am Menschen.[1]) Beim Menschen konnte von mir in derselben Versuchsreihe bei Wasser das Geräusch constant gehört, bei Mehlsuppe, weichem Ei, Brod gewöhnlich vermisst werden; es ist gar kein Grund, anzunehmen, dass keine Luft mit diesen Dingen verschluckt sei, vielmehr hinderte ihre Zähigkeit nur das Blasenspringen.

Abgesehen davon, dass die auscultatorische Wahrnehmung des Luftschluckens von verschiedenen Umständen abhängt, ist aber auch die wirkliche Menge der mitverschluckten Luft offenbar eine individuell und zeitlich sehr verschiedene, wie der Umstand beweist, dass viele magengesunde Menschen unmittelbar nach dem Essen geruchloses Gas durch Ructus entleeren und zwar nicht alle Tage in gleichem Maasse, was vielleicht von der Geschwindigkeit des Essens, vielleicht von der physikalischen Beschaffenheit der Nahrung mit abhängt.

Aber auch krankhafte Symptome kann das Mitschlucken von Luft zur Folge haben; ich möchte darauf wenigstens manche Fälle von Magenstörungen zurückführen, bei welchen nach der Mahlzeit ein Gefühl von Auftreibung besteht und erst mit der Eructation geruchloser Gase Erleichterung eintritt. Der Schaden der Luftfüllung liegt hier nicht allein in der subjectiven Unannehmlichkeit, sondern gewiss ebenso sehr in den Störungen der Bewegung und Blutcirculation, welche die gedehnten Magenwände erleiden. Nicht bei allen Menschen tritt die Entlastung des Magens durch Aufstossen mit gleicher Leichtigkeit ein; die subjective Erleichterung, welche viele, nicht eigentlich magenkranke Menschen durch gewohnheitsmässigen Genuss von Natron bicarbonicum nach dem Essen erfahren, dürfte nicht immer auf Abstumpfung der Säure, sondern oft darauf beruhen, dass die entwickelte Kohlensäure durch Reiz der Magenwandung Aufstossen auslöst und hierbei (neben der geringen Menge CO_2) auch Luft entleert wird; manche Leute bezeichnen sogar das Aufstossen bestimmt als den durch das Einnehmen zu erreichenden Zweck.

1) Berliner klinische Wochenschrift. 1848. S. 448.

Digitized by Google

Aber nicht allein mit den Nahrungsmitteln, sondern auch beim sogenannten Leerschlucken, d. h. beim Schlucken von Speichel und Schleim, wird Luft in verschiedener Menge mit in den Magen hinabbefördert und in einzelnen Fällen scheinen auch durch so verschluckte Luft Magenbeschwerden herbeigeführt werden zu können. Begünstigend wirkt, wie mir scheint, ein chronischer Pharynxkatarrh, indem er zu häufigem Leerschlucken Veranlassung giebt.

In einem mir bekannten Falle erwacht der Betreffende öfters Nachts mit einer für ihn sichtbaren und subjectiv unangenehmen Auftreibung des Epigastrium; erst wenn es ihm nach dem Aufrichten mit Mühe gelungen ist, geruchloses Gas durch Aufstossen zu entleeren, tritt Erleichterung ein. Hier hat das Luftschlucken wohl während des Schlafes stattgefunden. Patient ist starker Raucher und mit chronischem Pharynxkatarrh behaftet.

Auch nervöse Einflüsse, neurasthenische Zustände, kommen für solches habituelle Luftschlucken wohl in Betracht, wie dies für die mannigfaltigen anfallsweise auftretenden Bewegungsanomalien in Schlund und Speiseröhre — bei Hysterischen — ja bekannt ist.

Das primäre Schluckgeräusch (Meltzer's Durchspritzgeräusch) konnte bei den oben angeführten Thierversuchen natürlich niemals gehört werden, weil es sich ja gar nicht um normale Schluckbewegungen handelte.

Doch wird man die mit dem zweiten Geräusch gemachte Erfahrung, dass es fehlen kann, obwohl der erzeugende Bewegungsvorgang stattfindet, — weil eben andere Nebenbedingungen nicht erfüllt sind — vielleicht auch für das erste, von allen Beobachtern viel seltener gehörte Geräusch verwerthen dürfen, d. h. auch bei fehlendem ersten Geräusch kann möglicherweise doch die Schluckmasse unmittelbar nach Contraction der Zungen-Schlundmusculatur in den Magen gelangen.

Dass dies in der That öfter der Fall ist, wird mir aus folgender Beobachtung wahrscheinlich: Individuen, die bei Wasserschlucken das erste Geräusch sehr deutlich zeigten, liessen es beim Schlucken von Mehlsuppe viel leiser oder auch gar nicht hören. Auch wenn man Wasser im Strahl in eine Tasse giesst oder spritzt, klingt es anders, als wenn dies mit Mehlsuppe geschieht.

Selbst wenn die Schluckmasse in kürzester Zeit spritzenartig durch den Oesophagus in den Magen befördert wird, hängt es immer noch von dem Zusammentreffen einer Anzahl weiterer Bedingungen ab, ob und wie stark das primäre oder Durchspritzgeräusch gehört wird. Schon Meltzer bemerkt, dass er dasselbe nicht selten nur leise angedeutet hörte. Zu diesen Bedingungen wird Menge

Digitized by Google

und Consistenz der Magenflüssigkeit, sowie die Menge der Magenluft gehören.

Zur Entscheidung darüber, wie häufig und unter welchen Bedingungen der Schluckact schnell in Form der Durchspritzung geschieht — wann er nur mit der langsameren peristaltischen Contraction des Oesophagus einhergeht, würde also die Auscultation nur mit der eben angedeuteten Beschränkung benutzt werden können.

Zusammengefasst würde das Ergebniss vorstehender Versuche und Beobachtungen dieses sein:

1. Das secundäre Schluckgeräusch ist ein Rasselgeräusch, stets abhängig vom Luftgehalt der Schluckmasse, aber auch bei solchem unter Umständen fehlend. Sein Charakter wird mit bedingt durch Grad und Art der Füllung des Magens.

2. Auch bei directem Einströmen der Schluckmasse in den Magen hängt es von Grad und Art der Magenfüllung ab, ob das primäre Schluckgeräusch zu Stande kommt (ganz analog den Bedingungen für die Entstehung der Cavernen- und Pneumothoraxgeräusche).

3. Das Mitschlucken von Luft, an sich und in beschränktem Grade normal, kann krankhafte Magensymptome zur Folge haben.

Digitized by Google

XIX.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institute zu Dorpat.

Ueber die Wirkungen des salzsauren Hyoscins.

Nach den Versuchen des Herrn A. Sohrt.

Mitgetheilt von
Prof. R. Kobert.

Während der verflossenen Herbstferien hatte ich Gelegenheit, auf der psychiatrischen Klinik zu Dorpat mehrere Monate lang unter meiner directen Controle über die Wirkungen eines pharmakologischen Agens Versuche anstellen zu lassen, welche, wenn sie von Werth sein sollten, sich nicht auf Thiere beschränken durften, sondern auch auf den Menschen ausgedehnt werden mussten; ich meine das Hyoscin.

Schon in meinem Jahresbericht der Pharmakotherapie pro 1884 hatte ich ausgesprochen, dass die über die Wirkungen des amorphen Hyoscyamins gemachten Angaben mit Reserve aufzunehmen seien, da die benutzten Präparate meistentheils aus einem Gemisch sehr wechselnder Mengen von Hyoscin und Hyoscyamin bestanden.

Herr Sohrt, der Assistent der psychiatrischen Klinik, hat auf meine Veranlassung diese Versuche zum Gegenstand seiner Inauguraldissertation [1]) gemacht, aus der ich ihres beschränkten Leserkreises wegen Nachfolgendes hier mittheilen möchte.

Da über das Hyoscin in diesem Archiv eigentlich noch nie die Rede gewesen ist, scheinen mir einige einleitende Vorbemerkungen am Platze zu sein. Wem diese nicht genügen, den verweise ich auf meine diesbezügliche Zusammenstellung im Band 200 der Schmidt'schen Jahrbücher. Seite 18.

Schon Buchheim und Schroff vermutheten im Hyoscyamus ausser dem Atropin resp. Hyoscyamin noch ein weiteres Alkaloid, denn die praktische Medicin hatte schon längst festgestellt, dass das

1) Pharmakotherapeutische Studien über das Hyoscin. Inauguraldissertation von August Sohrt, Assistent der psychiatrischen Klinik. Mit 2 Curventafeln und 1 Holzschnitt im Text. Dorpat 1886, Laakmann. 80 Seiten.

Digitized by Google

Extr. hyoscyami beruhigend wirkt, das Atropin aber nicht. Später kam statt des eigentlichen Extractes ein ebenfalls extractförmiges Präparat in den Handel, welches aber den Namen amorphes Hyoscyamin führte. Dieses wirkte noch deutlicher als das Extr. Hyoscyami vom Atropin und Hyoscyamin verschieden, und zwar beruhigend. Es war daher höchst wahrscheinlich, dass in demselben noch ein dritter activer Stoff enthalten sein müsste; doch gelang es erst Ladenburg[1]) diesen in Gestalt des Hyoscins rein darzustellen, und zwar aus den Mutterlaugen des Hyoscyamins, in denen es unkrystallisirt zurückbleibt. Diese Laugen, eingedampft, wurden eben als „amorphes Hyoscyamin" zeitweise in den Handel gebracht.

Dieses Rohproduct, welches noch beträchtliche Mengen von krystallinischem Hyoscyamin enthalten kann, wurde von Ladenburg zur Reinigung in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Goldchlorid gefällt. Das Goldsalz des Hyoscins fällt dabei zunächst und zwar harzig, konnte aber nach mehrfachem Umkrystallisiren aus heissem Wasser in schönen, gut ausgebildeten, mässig glänzenden, breiten, gelben Prismen gewonnen werden, während aus den Mutterlaugen desselben nahezu reines, bei gegen 160° C. schmelzendes Hyoscyamingold dargestellt werden konnte.

Vom Hyoscyamingold unterscheidet sich das Hyoscingold durch seine geringere Löslichkeit, durch seinen schwächeren Glanz, durch seine besser ausgebildeten Krystalle und durch seinen höheren Schmelzpunkt, der nach gehöriger Reinigung bei 196—198° C. liegt.

Um das Goldsalz vollständig rein darzustellen, wurde durch Schwefelwasserstoff das Gold gefällt und auf diese Weise das Chlorhydrat des Alkaloids dargestellt, letzteres mit Thierkohle gekocht und wieder in das Goldsalz übergeführt, welches jetzt sofort krystallisirte. Nach dreimaligem Umkrystallisiren blieb der Schmelzpunkt auf 198°. Die gefundene Formel lautet $C_{17}H_{23}NO_3$; also ist das Hyoscin mit dem Hyoscyamin und Atropin isomer.

Das reine Alkaloid konnte trotz mannigfacher Behandlung nicht krystallinisch dargestellt werden.

Der Name Hyoscin wurde von Höhn und Reichardt[2]) für das basische Zersetzungsproduct des Hyoscyamins vorgeschlagen; doch hat Ladenburg gezeigt, dass dieses mit dem Tropin identisch ist, und daher die Bezeichnung Hyoscin für das Hyoscyaminspaltungsproduct gestrichen und dieselbe für das neue Alkaloid eingeführt.

Mit Baryt auf 60° erhitzt, zerfällt Hyoscin nicht, wie die beiden anderen mydriatischen Alkaloide, in Tropin und Tropasäure, sondern in Pseudotropin und Tropasäure, und Pseudotropin und Tropasäure mit Salzsäure auf dem Wasserbade erhitzt, geben dementsprechend kein Atropin.

Von den Salzen des Hyoscins sind dargestellt worden, das Hyoscinum hydrojodicum, hydrobromicum und hydrochloricum; letzteres ist

1) Liebig's Annalen der Chemie. 206. Bd. S. 274. 1881.

2) Ebenda. 157. Bd. S. 98.

Digitized by Google

erst in neuester Zeit von Merck in Darmstadt krystallinisch gewonnen worden, während es bis dahin nur im amorphen Zustande bekannt war.

In den von uns angestellten Versuchen wurde das Hyoscinum hydrochloricum benutzt, um die Jod- und Bromwirkung zu vermeiden. Das Präparat wurde mir freundlichst von Herrn Merck theilweise gratis überlassen, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Die eine Merck'sche Sendung bestand aus so wohl ausgebildeten, mehr als centimetergrossen Krystallen, dass Herr Thugutt in Dorpat im Stande war, dieselben einer krystallographischen Untersuchung zu unterziehen. Nach diesem Autor verhält sich das Hyoscinhydrochlorat im polarisirten Lichte anisotrop, doppelbrechend und krystallisirt augenscheinlich im rhombischen System.

Der Habitus der Krystalle ist immer säulenförmig, indem die Brachyo- und Makropinakoide ($\infty \breve{P} \infty$ und $\infty \bar{P} \infty$) vorwalten, dazu gesellt sich in erster Linie die Pyramide (P), dann die basische Endfläche (o P), um die Combination der beiden Pinakoide an den Enden zu begrenzen.

Die bis 12 mm langen Krystalle sind meist frei, aber nicht vollständig ausgebildet; der Luft ausgesetzt, ziehen dieselben Feuchtigkeit an, wodurch die Oberflächen der sonst farblosen und durchsichtigen Krystalle bald den Spiegelglanz verlieren und somit für goniometrische Messungen ungeeignet werden.

Ueber die Reactionen von Hyoscin und Atropin orientirt folgende Tabelle:

Reagens	Atropin	Hyoscin
Goldchlorid	Amorpher gelber Niederschlag	Krystallinischer gelber Niederschlag
Kaliumwismuthjodid	Braunrother amorpher Niederschlag	Ziegelrother amorpher Niederschlag
Phosphormolybdänsäure	Weisser amorpher Niederschlag	Weisser amorpher Niederschlag
Phosphorwolframsäure	Weisser amorpher Niederschlag	Weisser amorpher Niederschlag
Kaliumquecksilberjodid	Gelblicher Niederschlag, krystallisirt beim Eintrocknen	Gelblicher Niederschlag, krystallisirt beim Eintrocknen
Jodkalium	Brauner amorpher Niederschlag	Brauner amorpher Niederschlag
Kaliumcadmiumjodid	Gelblicher Niederschlag, krystallisirt beim Eintrocknen	Gelblicher Niederschlag, krystallisirt beim Eintrocknen

Digitized by Google

Reagens	Atropin	Hyoscin
Platinchlorid	Amorpher Niederschlag	Amorpher Niederschlag
Pikrinsäure	Gelber Niederschlag	Gelber Niederschlag
Kohlensaures Ammon	Kein Niederschlag	Kein Niederschlag
Tannin	Graubrauner Niederschlag, löslich in HCl	Graubrauner Niederschlag, löslich in HCl

Beide Alkaloide, mit rauchender Salpetersäure eingedampft und darauf mit alkoholischer Kalilauge betupft, geben zuerst eine violette, darauf eine kirschrothe Färbung.

Wenn man einen Tropfen concentrirte Schwefelsäure mit einem Krystall molybdänsauren Ammon erhitzt, dann das Alkaloidsalz darauf bringt und einige Tropfen Wasser hinzusetzt, so geben sowohl das Atropin wie das Hyoscin den bekannten Spiraeageruch.

Ueber das chemische Verhalten des Hyoscins im Organismus ist Folgendes bemerkenswerth.

Das Hyoscin scheint bei grossen Dosen als solches grösstentheils durch den Harn ausgeschieden zu werden, wie dies ja auch beim Atropin der Fall ist.

Im Versuch 6 wurden etwa 15 ccm des entleerten Harnes durch Bleiessig ausgefällt, darauf das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit; zur Entfernung des überflüssigen Schwefelwasserstoffes wird die Flüssigkeit auf dem Dampfbade erhitzt, sodann mit kohlensaurem Natron neutralisirt und die dabei resultirende kaum trübe Flüssigkeit zu folgendem Versuche benutzt. Etwa der 15. Theil davon wird einem Frosch mit stillstehendem Muscarinherzen in den Schenkel subcutan injicirt, worauf das Herz sehr bald ganz normal zu schlagen anfing. Der Rest der gereinigten Harnflüssigkeit wird nach Zusatz von noch etwas Soda mit Essigäther 2mal ausgeschüttelt, der klar abgegossene Aether mit Wasser gewaschen und der Aether verdunstet. Dabei restiren kaum sichtbare Mengen einer farblosen Masse, welche in einigen Tropfen schwach salzsauren Wassers gelöst werden und in gleicher Weise wie oben an einem Muscarinherzen versucht werden. Das Herz fängt dabei nach 2 Minuten normal zu schlagen an, während das Controlherz nach 25 Minuten noch die Muscarinwirkung zeigt.

Digitized by Google

In Versuch 11[1]) wurde der bei der Section in der Blase vorgefundene Harn in gleicher Weise behandelt und mit demselben Erfolg an Muscarinherzen geprüft. Ausserdem wurden noch einige Tropfen der ausgeschüttelten Flüssigkeit in das Auge einer Katze gebracht, wonach eine 6 Stunden dauernde Mydriasis hervorgebracht wurde.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Hyoscin als solches oder als ein Körper von gleicher Wirkung durch den Harn ausgeschieden wird.

Um letztere Alternative entscheiden zu können und um ungefähr einen Begriff von der Menge der ausgeschiedenen Substanz zu bekommen, wurde Folgendes unternommen. In Versuch 6 wurde höchstens der 10. Theil des entleerten Harnes aufgefangen; die ganze Menge mag circa 150 ccm betragen haben. 1 ccm davon genügte, um das Muscarinherz in Thätigkeit zu versetzen.

Dieselbe Wirkung ergab die alkalische Essigätherausschüttelung.

Sowohl aus dem unreinen, wie auch ausgeschüttelten Harn liess sich durch Goldchlorid gelbes Hyoscingoldchlorid fällen, und zwar aus der Ausschüttelung in Krystallen, wodurch bewiesen sein dürfte, dass das Mittel wirklich unverändert ausgeschieden wird. Diese Reaction kann vielleicht zum forensisch-chemischen Nachweis des Hyoscins dienen.

Kommen wir nun zu den pharmakologischen Wirkungen unseres Mittels. Dabei sei einleitend bemerkt, dass darüber bis jetzt nur zwei Arbeiten vorliegen, von Claussen[2]) und von Wood[3]), auf welche wir im Nachstehenden noch mehrfach zu sprechen kommen werden. Beide wurden mit dem bromwasserstoffsauren und dem jodwasserstoffsauren Salze angestellt, während wir das viel geeignetere salzsaure Hyoscin anwandten.

I. Wirkung des Hyoscins auf das Herz.

Bei Claussen findet sich die Angabe, „das Hyoscin reize den Herzvagus und bedinge daher eine Abnahme der Herzfrequenz". Wood dagegen schliesst aus seinen Versuchen, dass die Nervi vagi gar nicht beeinflusst werden, dass das Herz jedoch in seiner Thätig-

1) Diese Hinweise beziehen sich auf die am Ende der Arbeit mitgetheilten Versuchsprotokolle.

2) Die Wirkungen des Hyoscin. hydrojod. und hydrobrom. im Vergleich mit denen des Atropin und Extr. hyoscyami. Inaug.-Dissertation. Kiel 1883.

3) Hyoscine. — Its physiological and therapeutic Action. Therapeutic Gazette. January 1885. p. 1.

Digitized by Google

keit ein wenig geschwächt werde. Diese Verschiedenheit der Untersuchungsresultate veranlasste uns, genauer auf diesen Punkt einzugehen.

1. Versuche an Fröschen. Um die Wirkung des Hyoscins aufs Herz zu studiren, wurden in erster Linie Versuche an Fröschen gemacht, deren Herz durch Muscarin in einen diastolischen Reizungsstillstand versetzt war.

Wie Schmiedeberg[1]) dargethan hat und ich[2]) kürzlich von Neuem bestätigt habe, handelt es sich bei der Muscarinwirkung um eine Reizung der Hemmungsganglien im Vorhofssinus des Froschherzens.

Das zu unseren Versuchen angewandte Muscarin war von mir selbst dargestellt und von den Atropinbasen befreit worden.

Schon 2, resp. 3 Tropfen der 1/2 proc. Lösung in die Nähe des Herzens oder unter die Haut des Schenkels applicirt, brachten das Froschherz sofort, resp. in wenigen Minuten zum vollständigen Stillstand. In Versuch 1 wurde auf eins der Muscarinherzen ein Tropfen einer 1/10 proc. Lösung von Hyoscin. hydrochloric. (der Tropfen = 0,00006 Hyoscin. hydrochloric. = 0,00004 Hyoscin. purum) gebracht und in wenigen Secunden fing das Herz an einige Contractionen auszuführen, und nach 2 Minuten schlug es normal, während das Controlherz noch in Ruhe verharrte.

Bei der 4fachen Verdünnung der vorigen Hyoscinlösung wurde der Muscarinstillstand ebenfalls durch einen Tropfen aufgehoben (der Tropfen = 0,000015 Hyoscin. hydrochlor. = 0,00001 Hyoscin. pur.), während dieses bei der 8fachen Verdünnung der ersten Lösung erst bei 2 Tropfen gelang; der in dieser Beziehung angestellte Controlversuch ergab dasselbe Resultat.

Das Hyoscin wirkt also auf den durch Muscarin erregten Hemmungsapparat des Froschherzens wie das Atropin lähmend ein, und die minimale Dose, welche zur Aufhebung der Muscarinwirkung nöthig ist, beträgt 0,01 mg Hyoscinum purum.

In weiteren Versuchen wurde geprüft, wie das Hyoscin auf die faradische Erregbarkeit des Hemmungsapparates des Herzens wirkt. Bekanntlich wird das Froschherz durch elektrische Reizung der Vagusursprünge in der Medulla oblongata, des Vagusstammes oder des

1) Schmiedeberg und Koppe, Das Muscarin. Leipzig 1869. S. 28.

2) Dieses Archiv. XX. Bd. S. 92. Die von O. Langendorff (Du Bois-Reymond's Archiv 1886) gegen meine Ausführungen gemachten Einwände habe ich bei einer zum Zweck dieser Arbeit vorgenommenen neuen Prüfung der Frage nicht als beweiskräftig anerkennen können.

Digitized by Google

Hohlvenensinus in diastolischen Stillstand versetzt, und zwar durch directe oder indirecte Reizung seines gangliösen Hemmungsapparates.

Bei faradischer Reizung der freigelegten Medulla oblongata und auch des Herzsinus gelang es uns, am normalen Frosche jedesmal einen Herzstillstand hervorzubringen; sobald aber Hyoscin auf das Herz applicirt wurde, selbst in der minimalen Dosis von 0,01 mg Hyoscin. pur., konnte auch bei den stärksten Strömen keine hemmende Einwirkung auf die Schlagfolge des Herzens mehr erzeugt werden. Dies kann ebenfalls nur dadurch erklärt werden, dass *das Hyoscin in einer Dose von 0,01 mg den gesammten Hemmungsapparat und zwar von den Vagusursprüngen im verlängerten Marke an bis zu den letzten Endigungen dieses Nerven in den sogenannten Hemmungsganglien vollständig unerregbar macht, gleichgültig ob der erregende Reiz ein elektrischer oder ein Muscarinreiz ist. Die Lähmung erfolgt an dem peripherstен Ende dieses Apparates.*

2. Versuche an Warmblütern. Auch im Nervus vagus der Warmblüter verlaufen bekanntlich hemmende Fasern, welche sich in den Plexus cardiacus senken und die Herzaction reguliren. Beim Kaninchen und der Katze trennen sie sich unterhalb des N. laryngeus superior vom Hauptstamme ab, während sie beim Menschen, Hunde und Pferde im Vagusstamme selbst verlaufen. Durch den Einfluss dieser Fasern nimmt bei centraler Vagusreizung die Energie des Vasomotorencentrums und bei peripherer die des Herzschlages ab. Die Folge einer Reizung des undurchschnittenen Halsvagusstammes ist also ein Absinken des Blutdruckes sowie ein Schwächer- und Langsamerwerden des Herzschlages.

Um den Einfluss des Hyoscins auf diese Vaguserregbarkeit zu prüfen, wurde in Versuch 6 am Hunde, in Versuch 8 und 17 an Katzen der Vagus sammt den ihn begleitenden feinen Nerven freigelegt. Vor der Injection von Hyoscin gelang es in allen diesen Versuchen durch faradische Reizung des Nervenpacketes ein starkes Absinken des Blutdruckes hervorzubringen, nachher aber nie mehr. So sank beispielsweise in Versuch 8 der Blutdruck nach Injection von 10,0 mg Hyoscin selbst bei Anwendung der stärksten Ströme gar nicht mehr. Ebenso blieb in Versuch 17 der Blutdruck nach Injection von 40 mg bei Reizung mit dem faradischen Strome auf seiner anfänglichen Höhe stehen. Natürlich bedarf es aber so grosser Dosen gar nicht. In Versuch 6 z. B. gelang es schon nach Injection von 0,5 mg Hyoscinum hydrochloricum bei demselben Rollenabstande wie vorher nicht mehr, den Blutdruck herabzusetzen; ja auch beim weiteren Uebereinanderschieben der Rollen blieb der Blutdruck nor-

Digitized by Google

mal. Nach Injection von 1,0 mg konnten selbst die stärksten disponibeln Ströme keine Veränderung des Blutdruckes mehr hervorbringen.

Auch an warmblütigen Thieren wird also, wie aus den eben angeführten Versuchen hervorgeht, die hemmende Wirkung des Vagus durch das Hyoscin aufgehoben.

3. Versuche am Menschen. Um die Wirkung des Hyoscins auf das Herz des Menschen zu prüfen, schien es am rathsamsten, Melancholiker, und zwar solche, zu benutzen, die infolge der Psychose durch centrale Vagusreizung einen schwachen Puls und eine schwache Herzaction zeigten. Leider stand in der psychiatrischen Klinik nur ein recht typischer Fall zur Verfügung, doch berechtigen die an diesem Patienten mehrfach ausgeführten Untersuchungen, welche immer von demselben Erfolge begleitet waren, zu Schlüssen auf die Einwirkung des Hyoscins auch auf den Vagus des normalen Menschen.

Ich führe hier die von Sohrt aufgenommene Krankengeschichte des Patienten kurz an:

Jacob U., 48 Jahre alt, aus Livland, erkrankte im Herbst 1885 an einer Melancholie. Im December desselben Jahres wurde er in die psychiatrische Klinik zu Dorpat aufgenommen. Eine hereditäre Belastung ist nicht nachweisbar.

Status praesens: Respirationsapparat normal. Circulationsapparat: Herzgrenzen normal. Töne rein, aber schwach. Radialpuls kaum fühlbar. Appetit schlecht. Stuhl retardirt. Schlaf unruhig. Extremitäten cyanotisch, kühl. Starke Depression, Wahnideen, Suicidiumsversuch. — Während des Aufenthaltes in der Klinik abstinirt Patient eine Woche vollständig. Herzpuls schwach, an manchen Tagen kaum zu fühlen.

Die Hyoscininjectionen wurden an Tagen gemacht, wo der Puls nicht fühlbar war und am Marey'schen Sphygmographen keine Curven zu erzielen waren.

Die auf einer Tafel der Sohrt'schen Dissertation befindlichen beiden Curvenserien demonstriren das Resultat des Versuches. In *Aa* und *Ba* befinden sich die vor der Injection aufgenommenen Curven, der Sphygmograph hat fast gerade Linien gezeichnet. *A*, *b*, *c*, *d* und *B*, *b*, *c*, *d*, nach der Injection von 1 mg beim Aufsetzen des Apparates auf dieselbe Stelle wie vorher und bei derselben Federspannung aufgenommen, zeigt schon eine deutliche Pulscurve; auch wurden die Herztöne lauter und klarer, mit anderen Worten, die Hemmung, welche das Gehirn auf das Herz ausübt, wird weggeräumt und die Circulation und der Puls dadurch gehoben. Diese Versuche wurden 5 mal mit demselben Erfolge gemacht.

Digitized by Google

Als Ursache der Vagusreizung bei der Melancholie, deren Folge die abgeschwächte Herzaction ist, werden von einigen Autoren die psychischen, von anderen aber circulatorische Störungen im Gehirn angeführt. Näher auf diese interessante und der experimentellen Forschung wohl zugängige Frage einzugehen ist hier nicht der richtige Ort. Wie dem auch sei — es wird in jedem Fall durch Hyoscin die Herzaction und Circulation gehoben, also auch die Ernährung des Gehirns gefördert, und könnte daher vielleicht durch längeren Gebrauch des Hyoscin zur schnelleren Heilung einer solchen Psychose mit beigetragen werden.

Jedenfalls geht so viel sicher aus diesem Versuche hervor, dass die hemmenden Vagusfunctionen beim Menschen gerade so, wie bei kalt- und warmblütigen Thieren, durch Hyoscin aufgehoben werden, und zwar schon durch Dosen von 1 mg. Die Ansicht von Claussen und Wood, dass das Hyoscin den Herzvagus intact lässt oder gar reizt, scheint mir dadurch widerlegt zu sein.

II. Wirkung des Hyoscins auf die Gefässe.

Die Wirkung des Hyoscins auf die Gefässe wurde nach der von mir kürzlich beschriebenen[1]) Durchströmungsmethode sowohl an Fröschen, wie auch an überlebenden Organen einiger Warmblüter geprüft. Ich habe in der genannten Arbeit eine grosse Menge pharmakologischer Agentien untersucht und festgestellt, dass die einen erweiternd, die anderen verengernd, die dritten dagegen gar nicht auf die Gefässe einwirken. Zur ersten Gruppe gehört auch das Atropin; es lag nun nahe, anzunehmen, dass das Hyoscin, weil es gleichfalls zu den Tropeïnen gehört, eine ähnliche Wirkung habe. Die folgenden Versuche zeigen, dass das Hyoscin in der That ebenfalls die Gefässe erweitert.

1. Versuche an Fröschen. Die Frösche wurden auf dem Rücken auf ein Brettchen gebunden, das Herz nebst den beiden Aorten freigelegt, in eine der Aorten eine Arteriencanüle eingebunden; letztere wurde durch einen Gummischlauch mit einer sich gabelförmig theilenden Glasröhre in Verbindung gebracht. Ein Schenkel der Röhre wurde mit dem Gefäss, welches die Normalflüssigkeit enthielt, der andere mit dem das Hyoscin enthaltenden verbunden. Beide Gefässe waren gleich gross, bis zur selben Höhe mit Flüssigkeit gefüllt und über dem Versuchsthier in gleicher Höhe befestigt. Beide

1) Dieses Archiv. 1886. XXII. Bd. S. 77.

Digitized by Google

Gefässe waren mit einem Hahn versehen, so dass man abwechselnd die normale und die vergiftete Flüssigkeit durchströmen lassen konnte.[1])

Vor Beginn des Versuches wird die untere Hohlvene durchschnitten. Das Brettchen mit dem Frosch wird schräg in einen Trichter gestellt, so dass die Flüssigkeit bequem abfliessen kann; unter dem Trichter befindet sich ein Maasscylinder, in welchem die Menge der in einer Minute durchströmenden Flüssigkeit abgelesen werden kann.

Die Normalflüssigkeit bestand aus 25 Theilen der von mir schon erwähnten Ringer'schen Lösung und 75 Theilen einer 0,75 proc. Kochsalzlösung, da bekanntlich reine Kochsalzlösung die Frösche bald ödematös macht.

Im Beginn des Versuches strömte Normalflüssigkeit so lange durch den Frosch, bis die Ausflussgeschwindigkeit constant wurde; darauf wird die Normalflüssigkeit abgesperrt und das Hyoscin in derselben Flüssigkeit aufgelöst durchgeleitet: es zeigt sich, dass die Ausflussgeschwindigkeit sogleich zunahm; darauf wird wieder mit Normalflüssigkeit durchströmt, die Ausflussmenge nimmt ab u. s. w. Es gelang in den Versuchen jedesmal, durch die Normalflüssigkeit die durch das Hyoscin vermehrte Ausflussgeschwindigkeit herabzusetzen.

Das Hyoscin erweitert also beim intacten Frosche, d. h. bei erhaltenen Nerven die Gefässe. Ueber das Verhalten bei ausgeschaltetem Centralnervensystem verweise ich auf die Arbeit von Thomson.

Folgende Tabelle soll die Versuche näher erläutern.

Nr. des Versuchs	pro Mille-Gehalt der Flüssigkeit an Hyoscin. hydrochloric.	Dauer der Einwirkung in Minuten	Erzielte grösste Veränderung d. Ausflussgeschwindigkeit in Proc.	Durchgeströmte absolute Menge von Hyoscin. hydrochloric. in mg
XIX	0, 05	2	+ 600	0,47
	0, 05	3	+ 87,5	0,90
	0, 05	6	+ 150	1,07
XX	0, 05	3	+ 92,7	3,40
	0, 05	3	+ 108,4	3,65
XXI	0,025	3	+ 90,0	0,61
	0,025	3	+ 87,5	1,25

1) Genauer ist die Technik derartiger Durchströmungsversuche an Fröschen von meinem Schüler Thomson in seiner Inauguraldissertation beschrieben worden. In dieser Dissertation wird auch die Frage, wie weit Frösche zu Durch-

Digitized by Google

Es sei hierbei bemerkt, dass der Ausschlag natürlich nicht immer gleich gross war; jedoch war er nie so klein, dass man an Versuchsfehler hätte denken können.

2. Versuche an Nieren von Warmblütern. Die Thiere, Schafe und Kälber, wurden im Laboratorium getödtet, das Blut aufgefangen und defibrinirt, die Organe sorgfältig, ohne sie zu verletzen, herausgenommen und während der Präparation vor Wärmeverlust geschützt. Die Details der Durchströmung waren dieselben wie in der schon genannten Arbeit.

Das Blut wurde demselben Thiere oder, wenn dieses nicht ausreichte, anderen Thieren derselben Gattung und desselben Alters entnommen, weil bei fremdem oder von älteren Thieren herstammendem Blut der Versuch vollständig misslang. Das Blut wurde durch Schütteln arterialisirt und nur 1 mal benutzt. Der Druck war während des ganzen Versuches constant und betrug 120 mm Quecksilber.

Nur diejenigen Versuche wurden als maassgebend angesehen, wo noch eine vitale Contraction der Gefässe erzielt werden konnte.

Der Kürze wegen gebe ich hier eine Tabelle, welche die Wirkung des Hyoscins auf die Gefässe eines isolirten Organs der Warmblüter veranschaulichen soll.

Nummer des Versuchs	Thierart	Organ	pro Mille-Gehalt des Blutes an Hyoscinum hydrochloric.	Dauer d Einwirkung i. Min.	Erzielte grösste Veränderung d. Ausflussgeschwindigkeit i. Proc.	Durchgeströmte absolute Menge von Hyoscinum hydrochloric. in mg
XXII	Schaf	Niere	0,008	2	+ 67	0,30
	"	"	0,004	2	+ 40	0,15
	"	"	0,002	3	+ 16	0,09
	"	"	0,002	2	+ 25	0,04
XXIII	"	"	0,004	2	+ 50	0,09
	"	=	0,008	3	+ 33	0,20
	"	=	0,008	3	+ 25	0,15
XXIV	"	=	0,008	2	+ 25	0,40
	"	=	0,008	2	+ 12	0,15
	"	=	0,008	3	+ 25	0,12
XXV	Kalb	=	0,042	4	+ 80	1,25
	"	=	0,042	2	+ 25	0,83
	"	=	0,042	3	+ 25	1,17
	"	=	0,042	1	+ 50	0,37
	"	=	0,042	1	+ 56	0,37

strömungsversuchen benutzt werden dürfen, ausführlich erörtert. In meiner obigen Arbeit habe ich fast nur Versuche an Organen warmblütiger Thiere mitgetheilt.

Digitized by Google

Diese Tabelle zeigt, dass entsprechend den Resultaten am Frosche das Hyoscin auch auf die Gefässe der isolirten Nieren von Warmblütern wie das Atropin erweiternd wirkt, wahrscheinlich durch Lähmung der in den Gefässwänden liegenden Verengerungsganglien.

Wie weit diese lediglich an Nieren gewonnenen Resultate zu Schlüssen an anderen Organen berechtigen, werde ich in einer späteren Arbeit in diesem Archiv besprechen.

III. Wirkung des Hyoscins auf das vasomotorische Centrum.

In der bis jetzt erschienenen Literatur über Hyoscin finden sich nur bei Wood Versuche über die Beeinflussung des vasomotorischen Centrums durch dieses Mittel. Der genannte Autor zieht aus seinen Versuchen den Schluss, das Hyoscin bewirke in kleinen Dosen ein geringes Absinken des Blutdruckes, bedingt durch cardiale Depression, nachher soll der Blutdruck wieder steigen, um bei sehr grossen Dosen wieder durch Lähmung der Vasomotoren zu sinken. Die grösste Dosis, welche Wood anwandte, betrug 50 mg.

In allen unseren Versuchen haben wir nie, weder zu Anfang noch zu Ende des Versuches ein bemerkenswerthes Absinken des Blutdruckes gesehen. Ich liess Sohrt sowohl Injectionen von kleinen Dosen (½ mg) wie auch von grossen Dosen (40 mg) zu Beginn des Versuches machen, und doch wurde jedesmal eher ein geringes Ansteigen als ein Absinken des Blutdruckes beobachtet. Auch wurden gelegentlich sehr grosse Dosen (in Versuch 8) gegeben, so dass eine kleine Katze von 1250 g in 4 Stunden 600 mg Hyoscin erhielt. Auch hier änderte sich die Höhe des Blutdruckes nicht. Einige der Sohrtschen Dissertation beigefügte Curven zeigen, dass nach der Injection von 600 mg die Blutdruckcurve ebenso normal bleibt, wie sie vor dem Versuche gewesen war.

Die Schwankungen des Druckes waren immer so gering und unregelmässig, dass man sie eher verschiedenen äusseren Umständen als der Hyoscinwirkung zuschreiben möchte.

Aus diesen Erörterungen geht hervor, dass das Hyoscin das vasomotorische Centrum gar nicht beeinflusst während Atropin in grossen Dosen lähmend auf dasselbe einwirkt.

IV. Wirkung des Hyoscins auf den Puls.

Wie oben dargelegt, lähmt das Hyoscin bei Säugethieren den Hemmungsapparat des Herzens; die Folge davon muss eine Steigerung der Pulsfrequenz sein. In allen unseren Versuchen an Katzen

Digitized by Google

und Hunden (siehe Versuchstabellen 6—10) stellte sich sofort nach der ersten Injection eine Vermehrung der Pulsfrequenz ein. Um alle Fehlerquellen auszuschliessen, wurde der Puls nicht nur am Herzen gezählt, sondern auch am Manometer, da in jedem Versuche zugleich der Blutdruck gemessen und die Blutdruckcurven auf eine Trommel aufgetragen wurden. Auch das Zählen der Pulselevationen an der Blutdruckcurve wurde noch zur Controle ausgeführt. Nur am Kaninchen liess sich keine Veränderung der Pulsfrequenz nachweisen, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass der Vagustonus ein geringerer ist als bei anderen Säugethieren.

Das Gesagte beweist, dass für Thiere die von Claussen aufgestellte Ansicht, das Hyoscin setze die Pulsfrequenz herab, für das Hyoscin. hydrochlor. nicht zutrifft.

In Versuch 16 und 7 wurden Katzen, bei denen durch Hyoscin die Pulsfrequenz gesteigert war, noch Atropin injicirt; es zeigte sich, dass hier allerdings auch eine weitere Steigerung der Pulsfrequenz, eintrat. Wodurch diese zu erklären ist, mag dahingestellt bleiben.

Auch bei Menschen soll nach Gnauck und Wood die Pulsfrequenz nach Hyoscin herabgehen, doch hat Sohrt bei Versuchen, welche er an sich selbst anstellte, wie auch an anderen gesunden Personen gefunden, dass dieses nicht immer der Fall ist, sondern dass zuweilen sogar eine Steigerung der Pulsfrequenz eintrat, was darauf hinzuweisen scheint, dass das Hyoscin keine besondere Wirkung auf den Puls des normalen Menschen hat, und dass die Abweichungen von der Norm meist psychisch bedingt sind.

An Melancholikern konnte er kein Absinken des Pulses, selbst bei Injectionen von 1 mg, nachweisen.

V. Wirkung des Hyoscins auf die Respiration.

Bei Katzen wird die Respiration selbst bei Anwendung so grosser Dosen wie in Versuch 4 (600 mg) nicht wesentlich beeinflusst. Die Respirationsfrequenz schwankt in gewissen Grenzen und es ist eher eine Zu- als Abnahme bemerkbar. Die Tiefe der Respirationen nimmt nicht ab.

Bei Hunden ist nach Darreichung von kleinen Gaben auch keine Aenderung in der Respirationsfrequenz und Tiefe nachzuweisen, während bei grösseren Dosen 2 mal vorübergehend Dyspnoe eintrat.

Beim Menschen wurde die Zahl der Respirationen durch das Mittel nicht geändert; auch blieb die Athmung gleichmässig tief.

Digitized by Google

Therapeutisch wird also von Seiten der Athmung der Hyoscinanwendung nichts in den Weg gelegt.

VI. Wirkung des Hyoscins auf die Speichel- und Schweisssecretion.

An Hunden und Katzen merkt man schon nach Injection von einigen Milligrammen Hyoscin, dass die Zunge und der Rachen trocken werden; die Stimme wird allmählich heisser, und dies Alles weist auf eine Abnahme der Speichelsecretion hin. Einen besonderen diesbezüglichen Versuch an Thieren konnten wir leider nicht ausführen; doch glaube ich, dass folgender an einem Patienten der hiesigen psychiatrischen Klinik angestellter Versuch die Thatsache, dass durch Hyoscin eine Abnahme der Speichelsecretion bewirkt wird, zur Genüge beweist.

Gustav S. Paranoiakranker, in letzter Zeit schwachsinnig geworden, glaubt, dass man ihm in der Nahrung Schmutz zuführe, auch sei die umgebende Luft verpestet und athme er immer unreine Stoffe ein. Um den Schmutz einigermaassen aus dem Körper zu eliminiren, speit er den ganzen Tag allen producirten Speichel in eine Speischale aus. 3 Tage nach einander wurde im Verlauf von 4 Stunden immer zur selben Zeit der Speichel gemessen und betrug die Menge stündlich ziemlich constant 10 ccm.

Am 4. Tage wurde dem Patienten von Sohrt ½ mg Hyoscin subcutan eingespritzt. Er producirte noch nach der Injection ungefähr 10 Minuten lang einigen Speichel, darauf legte er sich hin und gab sich alle Mühe, noch zu speien, was ihm aber nicht gelang, worüber er sehr erzürnt war und den Arzt beschuldigte, ihm so viel Schmutz gegeben zu haben, dass alles verstopft sei und der Schmutz nicht mehr ausgeschieden werden könne. Im Verlauf von 4 Stunden wurden einige Cubikcentimeter Speichel producirt, aber erst nach 6 Stunden stellte sich die normale Speichelsecretion wieder ein.

Die Speichelsecretion wird also durch das Hyoscin herabgesetzt, und es handelt sich wohl um eine Lähmung der Secretionsnerven.

Hinsichtlich der Beeinflussung der Schweisssecretion wurden einige Versuche an schwitzenden Phthisikern angestellt, welche ergaben, dass auf Dosen von 0,5—1,0 mg Hyoscin die Schweisssecretion stärker herabgesetzt wird wie durch Atropin. Die Patienten zogen das Hyoscin dem Atropin entschieden vor.

VII. Wirkung des Hyoscins auf die Darmbewegung.

Um die Wirkung des Hyoscins auf die Darmbewegung zu studiren, wurde von mir einer curarisirten Katze (Versuch 12) der Darm

Digitized by Google

freigelegt und das Thier in den Wärmekasten gebracht; hierauf wurde durch eine Vene etwas Muscarin injicirt. Bekanntlich reizt dieses den motorischen Nervenapparat des Darmes; es treten daher bald stürmische Bewegungen des Darmes auf, welche durch Injection von 5 mg Hyoscin aufgehoben wurden. Die Peristaltik des Darmes war jetzt wieder wie vor dem Versuche.

Nach Injection von 5 mg Physostigmin jedoch, welches bekanntlich ein muskelreizendes Gift ist, begann die Peristaltik von Neuem lebhaft, ja selbst krampfhaft zu werden.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass das Hyoscin lähmend auf diejenigen motorischen Nervenapparate des Darmes einwirkt, welche vom Muscarin (Pilocarpin und Nicotin) gereizt werden.

VIII. Wirkung des Hyoscins auf die Pupille.

Schon Emmert[1]) in Bern hat im Jahre 1881 das Hyoscin in der Augenheilkunde angewandt und bezeichnet dasselbe als äusserst kräftiges Mydriaticum. Hirschberg[2]) zeigte, dass 1 Tropfen einer 1½proc. Lösung binnen 8 Minuten eine maximale Mydriasis und Accommodationslähmung hervorruft. 3 Tropfen hatten Allgemeinerscheinungen: Unbesinnlichkeit, Articulationsstörungen, Schwanken beim Gehen u. s. w. zur Folge.

Emmert erhielt das Präparat von Merck als eine bräunliche, bröckelige, krystallinische Masse. Die Proben ergaben, dass eine Lösung von 1 pro Mille schneller und stärker auf die Pupillen und Accommodation wirkte als Atropin in der Stärke von ½ Proc. Doch hielt die Wirkung weniger lange an und war durch Eserin leichter aufzuheben. In der Stärke von 1 pro Mille wurden keine Allgemeinerscheinungen beobachtet; nach der ½proc. Lösung traten dieselben zuweilen ein.

Das Präparat scheint nach den genannten Autoren vorzüglich dann indicirt zu sein, wenn Atropin selbst in grösseren Gaben ungenügend wirkt, namentlich wenn man beabsichtigt, Synechien zu zerreissen.

Bei Thieren trat nach unseren Untersuchungen bei subcutaner Anwendung des Hyoscins in Gaben von ½—1 mg nach 15—30 Minuten eine Erweiterung der Pupille ein; eine maximale Mydriasis konnte erst bei stärkeren Dosen erzielt werden. Die Mydriasis hielt immer mehrere Tage an.

1) Archiv für Augenheilkunde. XL. Bd. S. 183. 1881.

2) Centralblatt für praktische Augenheilkunde. V. Bd. S. 191. 1882.

Digitized by Google

An Katzen, bei denen durch Muscarin (Reizung der Verengerungsnerven) die Pupillen verengt waren, konnte durch Hyoscin prompt eine Erweiterung erzielt werden, nach Physostigmininstillation verengten sich die Pupillen jedoch wieder, was darauf hinweist, dass der Muskel intact bleibt und nur die Nervenendigungen des N. oculomotorius durch das Hyoscin gelähmt werden.

In den Versuchen, welche Sohrt an sich selbst anstellte, wo er subcutan $^1/_2$ mg nahm, konnte er wohl eine Erweiterung der Pupillen, jedoch keine nennenswerthe Accommodationsstörung bemerken; er konnte nach wie vor feine Schrift deutlich lesen. Die Pupillenerweiterung hielt 3 Tage an.

Bei directer Application des Hyoscins aufs Auge scheint es energischer und nachhaltiger zu wirken als das Atropin, doch will ich hier nicht näher darauf eingehen, da soeben eine durch unsere Versuche veranlasste specielle Arbeit über diesen Gegenstand von Walter (Inaug.-Diss. Dorpat 1887) veröffentlicht worden ist.

IX. Wirkung des Hyoscins auf das Rückenmark.

Th. Fraser[1]) hat bekanntlich die Entdeckung gemacht, dass das Atropin bei Fröschen sogenannten späten Tetanus hervorbringt, welcher meist erst einige Tage nach der Injection eintritt. Die Ursache des Tetanus ist in einer excessiven Reizbarkeit des Rückenmarksgrau und infolge dessen in einer erhöhten Reflexerregbarkeit zu suchen. Das Gehirn beeinflusst den Tetanus gar nicht. Der Reizung geht eine Lähmung vorher, welche beim Frosch besonders stark ausgesprochen ist. Auch an Säugethieren ist eine Reizung des Rückenmarks durch Atropin zu bemerken, doch tritt die lähmende Wirkung mehr in den Vordergrund als die reizende.

Mit Sicherheit tritt Tetanus auf, wenn eine Dosis von Atropin. sulfur. gegeben wird, welche $^1/_{1000}$ des Gewichtes des Frosches beträgt. Die grösste Dosis, welche noch Tetanus hervorbrachte, betrug $^1/_{735}$ des Gewichtes des Frosches.

Es fragte sich nun: Hat Hyoscin dieselbe Wirkung aufs Rückenmark wie das Atropin oder nicht? Zur Beantwortung dieser Frage wurden Fröschen Dosen von $^1/_2$, 1, 3, 5, 10, 20, 40 und 60 mg Hyoscin. hydrochloricum subcutan gegeben. Berechnen wir das Gewicht der Frösche, welche 30—35 g wogen, zu 30 g, so betrugen diese Gaben $^1/_{60000}$, $^1/_{30000}$, $^1/_{10000}$, $^1/_{6000}$, $^1/_{3000}$, $^1/_{1500}$, $^1/_{750}$ und $^1/_{500}$ des Körpergewichtes der Thiere. Es trat danach kein Tetanus auf, weder bald

1) Transactions of the royal Society of Edinburgh. 1869. T. XXV. p. 449.

Digitized by Google

nach der Injection, noch im Verlauf einiger Wochen; die Reflexerregbarkeit blieb also normal. Auch in der motorischen Sphäre waren keine Veränderungen wahrnehmbar; die Frösche blieben vielmehr munter und sprangen, wenn sie unter der Glasglocke hervorgezogen waren, im Zimmer umher.

Es scheint also, dass das Hyoscin. hydrochlor. gar nicht auf das Rückenmark einwirkt.

Auch Wood hat gefunden, dass das Hyoscin keinen Tetanus hervorbringt, doch können wir der Ansicht, dass Hyoscin bei $^1/_{500}$ des Gewichtes des Frosches zunehmende Trägheit mit Verlust der Willkürbewegung und Depression der Reflexerregbarkeit bedingt, nicht beistimmen. Ob die Frösche in Amerika erregbarer sind als bei uns, oder ob das Hyoscinum hydrojodicum, resp. hydrobromicum intensiver wirkt als das Hyoscinum hydrochloricum, kann ich nicht beurtheilen.

X. Wirkung des Hyoscins auf das Gehirn.

1. Versuche an Thieren. Atropin erhöht die Reizbarkeit des Gehirns. Bei Menschen treten bekanntlich nach Atropinvergiftung Unruhe, Sinnestäuschungen, Delirien, ja selbst maniakalische Anfälle auf, auch bei Hunden ist die Reizbarkeit der Hirnrinde bei Darreichung von grösseren Gaben Atropin nach Albertoni[1]) stark erhöht. Hyoscin wirkt dagegen beim Menschen in Krankheitszuständen, wie später gezeigt wird, lähmend auf das Centralnervensystem, und beim Hunde scheint es, wie aus folgendem Versuche hervorgeht, gar keine Wirkung, wenigstens was die elektrische Erregbarkeit des Hirns anlangt, zu haben.

Einem grossen Hunde, der tracheotomirt ist, wird die motorische Zone, die Regio cruciata, freigelegt. Vor Beginn des Versuches lassen sich bei einmaliger kurzer Reizung mit dem faradischen Strom beim Spiralenabstand von 85 mm starke epileptische Krämpfe von 2 Minuten Dauer erzielen. Nachdem der Hund sich vom Anfall erholt hat, wird ihm 0,1 g Hyoscin. hydrochl. injicirt, 10 Minuten nach der Injection wird bei demselben Spiralenabstande gereizt; es treten wieder Krämpfe von derselben Dauer und Intensität auf. Darauf wird wieder 0,1 g Hyoscin. hydrochlor. injicirt; auch hier ergiebt sich dasselbe Resultat. Zuletzt wird nochmals 0,1 g Hyoscin. hydrochlor. injicirt; auch hier können nur Krämpfe beim Abstande von 85 mm erzielt werden, während bei weiterem Abstande der Spiralen die faradische Reizung gar keinen Effect hat.

1) Dieses Archiv. 1882. XV. Bd. S. 258.

Digitized by Google

Dieser Versuch zeigt also, dass die elektrische Erregbarkeit beim normalen Hunde für die motorische Zone durch das Hyoscin nicht im Geringsten beeinflusst wird.

Auch ein kleines Kaninchen, welches subcutan 200 mg Hyoscin. hydrochl. erhalten hatte, zeigte weder Depression noch Exaltation; es frass ruhig weiter und hatte den Anschein eines vollständig normalen Thieres.

2. Versuche an gesunden Menschen. Behufs Feststellung der Wirkung des Hyoscins auf das Gehirn von gesunden Menschen stellte Sohrt Versuche an einem intelligenten Wärter und an sich selbst an.

Der Wärter J. S., ein kräftiger grosser Mann, erhält um 10 h. 4 m. Abends 1 mg Hyoscin. hydrochlor. subcutan. Puls vor der Injection 72 in der Minute. 10 h. 9 m. Puls 70. 11 h. 12 m. Pus 70. Es fällt dem S. schwer, die Augen aufzuhalten, er hat das Gefühl, als ob etwas auf den Lidern lastete und dieselben herabdrückt. 10 h. 13 m. Puls 68, die Pupillen erweitern sich.

10 h. 15 m. Der Kopf ist wie mit Blei belastet, sinkt immer wieder auf die Schulter zurück und bedarf es einiger Anstrengung, ihn aufrecht zu halten. Die Lider fallen fortwährend zu. Gefühl von Müdigkeit. Trockenheit im Munde. Abgeschlagenheit der Glieder.

10 h. 18 m. Puls 68. S. klagt, er könne nicht deutlich sehen, bittet, man möge ihm gestatten, zu Bett zu gehen, da es ihm viel Willenskraft koste, den Schlaf zu überwinden. Starker Durst. Pupillen weit.

10 h 25 m. Puls 66.

10 h 38 m. Puls 66.

10 h 40 m. Puls 65.

10 h 45 m. Puls 65. S. erhebt sich, der Gang ist schwankend, so dass er mit Mühe bis zum Bett kommen kann; hier legt er sich sofort hin und schläft nach einigen Minuten ein. Der Schlaf ist fest, weder von Träumen noch Delirien gestört. Die Respiration tief, gleichmässig. Puls 66.

Am nächsten Morgen ist der Kopf ein wenig benommen, doch schwindet dieses, nachdem S. sich 1 Stunde im Freien aufgehalten hat.

Puls am Morgen 72 in der Minute. Pupillen weit, doch liegen keine Sehstörungen vor.

Der an Sohrt selbst angestellte Versuch ergab so ziemlich dasselbe Resultat, doch nahm die Pulsfrequenz nicht ab, sondern zu.

S. injicirte sich um 10 h. 4 m. Abends $^1/_2$ mg Hyoscin. hydrochlor. Der Puls vor der Injection 64 in der Minute. Im Verlauf der ersten 10 Minuten fühlte S. nicht die geringste Wirkung. Darauf trat als erstes Symptom ein Herabsinken der Augenlider ein, so dass es einige Anstrengung kostete, die Augen aufzuhalten. Allmählich stellt sich ein Gefühl von Schwere, jedoch ohne Schmerz im Kopfe, ein, der Kopf sank immer wieder auf die Schulter zurück und konnte nur mit Mühe auf-

Digitized by Google

recht gehalten werden. Die Glieder hingen wie Bleiklumpen am Leibe. Grosse Müdigkeit.

10 h. 55 m. Puls 68.

10 h. Puls 72. Die Pupillen erweiterten sich.

11 h. 5 m. stellte sich Trockenheit im Halse und grosser Durst ein; auch fiel das Sprechen jetzt schwer.

11 h. 10 m. Puls 80. Die Müdigkeit nimmt so überhand, dass S. mit aller Macht gegen den Schlaf kämpfen muss.

11 h. 15 m. Puls 84.

11 h. 20 m. Puls 85. Pupillen weit.

Während der ganzen Zeit war S. vollständig klar, konnte über alles Rechenschaft geben und auf alle Fragen prompt antworten. Auch konnte er selbst seine Schrift ohne grosse Anstrengung lesen. Uebelkeit trat nicht auf.

Um 11 h. 25 m. erhob sich S., konnte aber nur schwankend gehen, legte sich daher zu Bett und schlief sofort ein. Der Schlaf war ruhig und ohne Träume.

Am nächsten Morgen erwachte S. gegen seine Gewohnheit erst um 9 h., während er sonst um 5 oder 6 h. aufwachte, und hatte ein leichtes Gefühl von Benommenheit im Kopf. Dieses schwand jedoch nach der Morgenmahlzeit.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Hyoscin in Dosen von $^1/_2$—1 mg subcutan bei gesunden Menschen ausser Trockenheit im Munde, Erweiterung der Pupillen und grosser Schläfrigkeit und Abgespanntheit keine besonderen Wirkungen entfaltet, jedoch hat Wood (l. c.) noch andere Nebenerscheinungen beobachtet und es scheint mir von Interesse, diese Versuche hier ausführlich anzuführen.

Dr. A. und Dr. F. erhielten je 0,5 mg Hyoscin. hydrobrom. subcutan. Nach 10 Minuten Schwindel; dieser nahm schnell zu, so dass es ihnen unmöglich war, gerade zu gehen; dieses Gefühl des Rausches war dem des Alkohols ähnlich. Nach $^1/_2$ Stunde Trockenheit im Halse und ein starkes Gefühl von Unruhe und ein ausserordentliches Gefühl von Schläfrigkeit.

F. hatte ein leichtes Gefühl von Nausea.

A. bot nach einigen Stunden folgenden Status dar: Das Gesicht geröthet, Stimme belegt, Mund trocken; er kann kaum sprechen, ist sehr schläfrig; es wird ihm schwer, Antwort zu geben. Er fühlt sich, als ob er 8 Glas Bier getrunken habe. Puls 60.

F. scheint sich in tiefem Schlaf zu befinden und lässt sich durch beträchtliches Lärmen nicht erwecken. Beim Erwachen klagt er über grossen Schwindel und sieht schlecht. Puls 48; bei A. der Puls zur selben Zeit 52.

F. blieb schlafend, bis ihn Jemand weckte; darauf legte er sich wieder hin und schlief bis zum Morgen. Früh war er gesund.

Dr. Stohr nahm zufällig innerlich eine kleine Quantität einer starken Lösung von Hyoscin. hydrobrom. zu sich.

Digitized by Google

Die ersten Symptome bestanden in Schwindel, undeutlichem Sehen und Unmöglichkeit, gerade zu gehen, welche zu Stande kam infolge eines Mangels der Coordination in den Bewegungen; ungefähr 1 Stunde später war Stohr stupide und schläfrig; es war ihm, als ob ein grosses Gewicht an den Augenlidern hing, die er nur mit grosser Mühe öffnen konnte. Puls 60. Weiter bestand ein Gefühl des „Schwimmens" im Kopf und bald darauf wurde das Verlangen nach Schlaf unwiderstehlich; aber der Schlaf, welcher eintrat, war nur leicht und voller Träume. Etwas später trat deutliches Gefühl von Suffocation ein mit Schmerz in der Stirn. Noch später, als Stohr wieder im Stande war, über sich selbst Rechenschaft zu geben, sagte er Folgendes aus: „Mein Kopf fing mir an zu schmerzen, als ob ein festes Band um die Stirn geschmiedet wäre, die Athmung war zwar nicht erschwert, befreite mich aber nicht von einem Gefühl der Suffocation, welches mich zwang, von Zeit zu Zeit einen recht tiefen Athemzug zu machen." Er war zeitweise unbesinnlich, konnte auf Fragen nicht Antwort geben und wankte mühsam ins Bett, wo er sofort einschlief. Der Schlaf dauerte einige Stunden an, war aber durch unruhige Träume gestört. Darauf erwachte Stohr, fühlte aber ein Unbehagen und warf sich im Bett umher; besonders belästigte ihn ein Gefühl, als ob ein Alp auf ihm läge. Er brachte den Rest der Nacht unruhig zu. Am Morgen war er wohl, nur hatte er Kopfschmerz und ein unbehagliches Gefühl.

Diesen Beobachtungen zufolge scheint unleugbar das Hyoscin auf das Gehirn gesunder Menschen in der Weise eines schwachen Narcoticum einzuwirken.

3. Versuche an Geisteskranken. Schon längst hat sich in der Psychiatrie das Bedürfniss, ein sicheres Schlaf- und Beruhigungsmittel für aufgeregte und tobsüchtige Patienten ausfindig zu machen, geltend gemacht. Chloral, Acetal, Paraldehyd, Hypnon, Urethan, Bromkalium und die Opiumalkaloide wirken in sehr vielen Fällen gar nicht, und das Morphium muss mit Vorsicht angewandt werden, da es leicht Collapse erzeugt; auch wirkt es nicht prompt. Das Suchen nach besseren Beruhigungsmitteln für Geisteskranke ist daher ein sehr berechtigtes.

In neuerer Zeit wurde von Lawson[1]) das Hyoscyamin als Hypnoticum empfohlen. Die Anwendung dieses Mittels in der Psychiatrie und Neuropathologie ist nicht neu, da schon im vorigen Jahrhundert Störck in Wien die Mutterpflanze als vortreffliches Sedativum bei Manie und verschiedenen Neurosen empfohlen hat. Später traten mit ähnlichem Erfolge Fothergill und Michea hervor. Doch gerieth dieses Mittel in Vergessenheit und wurde eben erst 1875 von Lawson in Form des reinen Alkaloids wieder in die psychiatrische

1) West Riding Asylum Reports. 1875—1876.

Digitized by Google

Praxis eingeführt. Im Jahre 1879 wurde das krystallisirte Hyoscyamin von Mendel[1]) bei Zerreissungssüchtigen mit gutem Erfolg angewandt; das Mittel wurde subcutan gegeben; die höchste Gabe betrug 3mal täglich 10 mg. Mendel fand, dass der Kranke, so lange er unter dem Einfluss des Mittels steht, nicht zerreisst; er glaubt die Wirkung auf Lähmung der motorischen Centren zurückführen zu müssen.

Aus den Jahren 1879—1882 liegen von englisch-amerikanischer Seite sehr viele Berichte über die Wirkung des Hyoscyamins vor. Es geht aus allen hervor, dass das Hyoscyamin beruhigend wirkt, doch wurde durch das amorphe Präparat die Wirkung prompter und besser erzielt als durch das krystallinische.

Im Januar 1880 wurde der therapeutischen Gesellschaft in New-York von einer Commission eine eingehende Mittheilung über den Gebrauch des (unreinen?) Hyoscyamins gemacht, wonach dasselbe besonders bei acuter Tobsucht Anwendung verdient. E. L. Seguin[2]) stellte als Indication für Anwendung desselben alle Aufregungszustände, insbesondere Chorea, Paralysis agitans, Hystero-Epilepsie auf. Die schlafmachende Wirkung sei stärker als beim Chloral; die Dauer der epileptischen Anfälle werde stets abgekürzt.

Nach Sepilli[3]) verdient das Mittel höchstens bei der periodischen Manie Empfehlung. Als specielle Indication gelten ihm Schlaflosigkeit, Verfolgungswahn und Zerstörungssucht. Als Antispasmodicum werde es bei Paralysis agitans, Epilepsie, Chorea, Tabes dorsalis mit sedativer, aber kaum mit heilender Wirkung gebraucht.

C. Reinhard[4]) prüfte das amorphe Alkaloid an Epileptikern und Geisteskranken, denen er es in Dosen bis zu 2mal täglich 2 mg subcutan gab. Das Mittel wirkte in manchen Fällen von Manie und Tobsucht beruhigend und abkürzend auf den Verlauf. Bei Epileptikern wurde zuweilen die Zahl und Intensität der Anfälle vermindert. Gefäss-, Lungen- und Herzkrankheiten bildeten Contraindicationen.

Schüle[5]) sprach sich in der 15. Versammlung der südwestdeutschen Irrenärzte gegen den Gebrauch des Hyoscyamins aus, indem er angab, das Mittel habe ausser Trockenheit im Munde und

1) Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie. XXXVI. Bd. Heft 2 u. 3. S. 366. 1879.
2) Archiv. of Medic. Vol. V, 2. p. 280. 1880.
3) Revs. di frenatria e di med. leg. Vol. VII. p. 62. 1881.
4) Archiv für Psychiatrie u. s. w. XI. Bd. S. 391. 1880.
5) Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie. XL. Bd. S. 276. 1882.

Digitized by Google

Rachen, Accommodations- und Coordinationsstörungen noch andere sehr lästige Nebenwirkungen, von welchen er folgende nennt:

1. Schlingkrampf und Schlundtrockenheit, so dass feste Speisen nicht mehr geschluckt werden können.
2. Sinnestäuschungen.
3. Sensorielle oder directe psychische Störungen, Hallucinationen des Gehörs. Schreckhafte Träume.
4. Furchtbare Muskelschmerzen in den Beinen.
5. Herabgehen der Ernährung und des Körpergewichts.

Wenn man die ganze durch die häufige Verwechselung des amorphen und krystallisirten Präparates sehr unklare Literatur über das Hyoscyamin unbefangen überblickt, so ersieht man, dass dasselbe in kleineren Dosen und selten gegeben in vielen Fällen nicht beruhigend und schlafmachend auf tobsüchtige Patienten gewirkt hat; auch traten dabei oft Trockenheit im Halse, Coordinations- und Accommodationsstörungen auf. Am besten wirkte entschieden das amorphe Präparat.

Die ersten Versuche über die Wirkungen des reinen Hyoscins wurden von Gnauck[1]) angestellt. Die Dosis betrug 1—2 mg subcutan, das Mittel wirkte beruhigend und schlafmachend, doch nicht schmerzstillend. Der Effect trat gewöhnlich nach 12 Minuten ein. Die Nebenerscheinungen bestanden in Trockenheit im Halse, Pupillenerweiterung, taumelndem Gange, Gefühl von Benommenheit und Druck im Kopf; zuweilen wurden auch Zittern, Hitzegefühl, Uebelkeit, erschwertes Athmen und Delirien beobachtet. Der Schlaf war ruhig und fest; am nächsten Tage war häufig noch Eingenommensein des Kopfes und Schwindel zu bemerken.

Auch Wood hat in 8 Fällen von Geisteskrankheiten Hyoscin angewandt und immer Schlaf erzeugen können. Beim Delirium potatorum sahen auch Francis L. und John R. Haynes[2]) danach Schlaf eintreten.

Sohrt hat seit Juli 1886 bis jetzt an mehr als ein Dutzend solchen Patienten der hiesigen psychiatrischen Klinik, welche sich gegen andere Beruhigungsmittel als unempfindlich erwiesen hatten, auf meine Veranlassung weit mehr als 100 Injectionen von Hyoscinum hydrochlor. in Gaben von 1/2—1 mg gemacht und jedesmal Schlaf erzeugen können, ohne dass jemals

1) Charité-Annalen. VII. Bd. S. 498. 1882. In dieser Arbeit wird das Hyoscin mit dem basischen Spaltungsproducte des Hyoscyamins verwechselt, welches früher bekanntlich Hyoscin hiess. Das von Gnauck benutzte Präparat war aber unser in Rede stehendes Hyoscin. Gnauck hat diesen Irrthum später berichtigt.

2) Therapeutic Gazette. Sept. 1886. p. 595.

Digitized by Google

bedrohliche Nebenerscheinungen zu bemerken gewesen wären. Der Schlaf trat gewöhnlich 10—12 Minuten nach der Injection ein, so dass die Trockenheit im Halse und die übrigen Erscheinungen den Patienten nicht lange belästigt haben. Der Schlaf dauerte 5—8 Stunden; die Patienten klagten am nächsten Morgen einige Male über Benommenheit des Kopfes, während in vielen Fällen gar keine Nachwirkungen gespürt wurden. Das Hyoscin wurde, wie ich nochmals ausdrücklich hervorhebe, nur in solchen Fällen gegeben, wo die anderen beruhigenden Mittel, wie Chloral, Bromkali, Paraldehyd, Urethan, sowie auch ganz besonders das Hyoscyamin, in den grössten erlaubten Dosen nichts geholfen hatten.

Ich gebe hier einige Krankengeschichten in nuce wieder:

Fall I. Emilie J., 41 Jahre alt. Diagnose: Dementia nach Puerperalmanie. Häufig Aufregungszustände mit starker motorischer Unruhe. Schwatzhaftigkeit, Gewaltthätigkeit gegen das Wartepersonal. Während der Menses häufig vollständig tobsüchtig und zerstörungssüchtig. 6 Injectionen von Hyoscin. hydrochlor. zu $^1/_2$ mg erzeugten alle 6 Mal Eintritt von Schlaf nach 15 Minuten. Dauer des Schlafes 4—5 Stunden. 10 Injectionen von 1 mg bewirkten jedesmal nach 10—12 Minuten Schlaf. Dauer des Schlafes 6—7 Stunden. Binnen 1 Woche wurden 4 Injectionen zu je 1 mg gemacht, ohne dass das Körpergewicht herabging.

Fall II. Jenny B., 25 Jahre alt. Diagnose: Dementia nach primärer Verrücktheit. Häufige Aufregungszustände mit schlaflosen Nächten. Patientin läuft in dieser Periode Tag und Nacht hin und her und schreit. 14 Injectionen zu 1 mg bewirkten ausnahmlos Schlaf von 7—8stündiger Dauer binnen 12 Minuten.

Fall III. M. v. D., 34 Jahre alt. Diagnose: Periodische Manie. Die Intermissionen dauerten früher Wochen, ja Monate, jetzt nur einige Tage. Während der Menses stark aufgeregt, in dieser Zeit werden auch die Nächte schlaflos. 15 Injectionen von Hyoscin. hydrochlor. zu je 1 mg; Eintritt des Schlafes jedesmal nach 12 Minuten. Dauer des Schlafes 6—7 Stunden.

Fall IV. Anna L., 34 Jahre alt. Diagnose: Paranoia. Hin und wieder Aufregungszustände, besonders in der Nacht. Patientin glaubt, sie werde überfallen und schläft gar nicht. 8 Injectionen zu je 1 mg. Eintritt des Schlafes ausnahmslos nach 10 Minuten. Dauer des Schlafes 8—9 Stunden.

Fall V. Elise U., 25 Jahre alt. Diagnose: Melancholie. Patientin verbringt häufig die Nächte schlaflos, wimmert und weint. Keines von den dargereichten innerlichen beruhigenden Mitteln wird genommen. 6 Injectionen von je 1 mg bewirkten jedesmal Schlaf nach 12 Minuten. Dauer des Schlafes 5—6 Stunden.

Fall VI. Lena Th., 22 Jahre alt. Diagnose: Puerperale Manie. Grosse Schwatzhaftigkeit und motorische Unruhe. Häufig schlaflose Nächte.

Digitized by Google

8 Injectionen zu je 1 mg bewirkten 8mal Eintritt von Schlaf nach 12 Minuten. Dauer des Schlafes 6—7 Stunden.

Fall VII. Anna S., 30 Jahre alt. Diagnose: Paranoia hallucinator. 7 Injectionen von je 1 mg bei Aufregungszuständen veranlassten ausnahmslos Schlaf nach 10 Minuten.

Fall VIII. Marie K., 55 Jahre alt. Diagnose: Melancholie. Häufige Angst und Aufregungszustände, dabei kein Schlaf. 9 Injectionen von je 1 mg bewirkten alle 9 Male Schlaf nach 12 Minuten. Dauer 6—7 Stunden.

Fall IX. Jürri W., 30 Jahre alt. Diagnose: Paralysis progrediens. Patient wurde Anfang August tobsüchtig und erhielt daher mit gutem Erfolg alle 2 Tage eine Injection von 1 mg Hyoscin. hydrochlor. Mitte August bekam er plötzlich eine Phlegmone am Arm, die allmählich zum Aufbruch kam. Patient rieb den Arm am Tage am Gitter seiner Zelle herum und schmierte Verschiedenes auf die Wunde, so dass in grosser Ausdehnung die Haut gangränos wurde. Patient riss jeden Verband ab, bis ein gefensterter Gypsverband angelegt wurde; doch auch jetzt führte er noch immer Bewegungen mit dem Arm aus, so dass dieser nicht abschwellen wollte. Patient erhielt jetzt täglich 2 mal Hyoscin, was ihm die Möglichkeit nahm, den Arm zu bewegen, infolge dessen schwoll der Arm bald ab und die Wunde reinigte sich. Am Tage erzeugte das Hyoscin nur Ruhe, während es am Abend stets Schlaf schaffte. Im Ganzen wurden 18 Injectionen gemacht.

Fall X. Jahn R., 75½ Jahre alt. Dementia secundaria. Hin und wieder Aufregungszustände. 5 Injectionen von je 0,5 mg veranlassten regelmässig Schlaf von 5—6 Stunden Dauer.

Es ist, wie aus Vorigem ersichtlich, gelungen, fast bei allen Krankheitsformen, die mit Aufregungszuständen einhergehen, durch Hyoscin prompt Schlaf oder wenigstens Ruhe zu schaffen, selbst wenn die anderen hierher gehörigen Mittel gar nicht gewirkt hatten.

Meines Erachtens verdient daher das Hyoscin bei allen Psychosen, die mit Aufregungszuständen und Tobsucht einhergehen, eine verbreitete Anwendung. Es würde mir eine grosse Genugthuung sein, wenn diese Publication mit dazu beitrüge, den Gebrauch des Hyoscins bei derartigen Geisteskranken zu einem recht allgemeinen zu machen.

Aufgeregte Patienten, die wochenlang nicht schlafen, kommen bekanntlich in der Ernährung stark zurück, alle bisher bekannten Beruhigungsmittel wirken hier unsicher oder gar nicht, während das Hyoscin prompt Schlaf oder Ruhe erzeugt; dieses muss natürlich günstig auf die Ernährung des Körpers und Gehirns wirken, wodurch möglicherweise die Psychose einen schnelleren Verlauf zur Heilung nimmt.

Digitized by Google

Fassen wir jetzt zum Schlusse nochmals zusammen, was über die Einwirkung des Hyoscins auf das Gehirn festgestellt worden ist, so ist zu sagen, dass das Mittel bei Thieren gar nicht, bei gesunden Menschen sehr wenig, bei aufgeregten Geisteskranken aber sehr stark beruhigend wirkt. Man würde also, wenn diese Versuche nur an Thieren angestellt worden wären, zu ganz falschen Schlussfolgerungen verleitet worden sein.

XI. Wirkung des Hyoscins bei Körperkrankheiten.

Bei somatischen Krankheiten mit Schlaflosigkeit ist unserer Ueberzeugung nach das Hyoscin als Schlafmittel vollständig unnöthig, da wir hier eine Menge guter Beruhigungs- und Schlafmittel besitzen.

Eine weitere therapeutische Verwendung desselben kann jedoch nach Edlefsen und Illing[1]) stattfinden:

1. bei Keuchhusten der Kinder. Es wurde von diesen Autoren in 6 Fällen gebraucht; 3 mal mit entschieden günstiger Wirkung, 3 mal hatte es einen zweifelhaften Erfolg (Dosis 0,025 der Base: 100, 1—2 mal täglich 1 Theelöffel in Form des Hyoscin. hydrochlor.).

2. bei Asthma. In 5 Fällen wurde der Anfall abgekürzt oder bedeutend gemildert; in 1 Fall trat nach ungewöhnlich grosser Dosis vollständige Coupirung des Anfalls und bedeutende Verlängerung der Pause zwischen 2 Anfällen ein (Dosis 0,03 g des Hyoscinum hydrojod. und hydrochlor. auf 100,0; davon 1—2 mal täglich ein Theelöffel). Auch Claussen (l. c.) hat gute Erfolge mit dem Hyoscin bei Asthma erzielt, in 1 Fall konnte er die Anfälle coupiren und die Intervalle zwischen je 2 Anfällen verlängern, im 2. Fall trat ebenfalls Besserung nach Darreichung des Hyoscins ein. Es handelt sich hier offenbar um die von Graham Brown 1885 entdeckte Erschlaffung der Bronchialmusculatur.

3. bei Enteralgie. Es trat rasche vollständige Beseitigung der Schmerzen ein. In 2 Fällen in Gaben wie beim Asthma angewandt. Claussen sah ähnliche Erfolge.

4. Epilepsie (Abends 1,2 mg in Form des Hyosc. hydrojod.). In 1 Fall zeigte sich eine Verminderung der Zahl der Anfälle.

Die Schweisssecretion bei Phthisikern soll nach Claussen durch Hyoscin vermindert werden und empfiehlt er es daher bei profusen Nachtschweissen der Phthisiker. Ich habe schon oben (S. 409) gesagt, dass ich diese Empfehlung bestätigen kann.

1) Medicin. Centralblatt. XIX. Bd. S. 23. 1881.

Digitized by Google

XII. Toxikologische Bemerkungen.

Nach Abschluss dieser Arbeit ist noch eine Abhandlung[1]) über das bromwasserstoffsaure Hyoscin als Hypnoticum in der Privatpraxis von Francis L. und John R. Haynes in Philadelphia erschienen. Die Verfasser haben 338 Dosen bei 57 Patienten gegeben, aber fast ausnahmslos ohne richtige Indication. Es handelte sich nämlich fast nur um Schlaflosigkeit bei somatischen Krankheiten, selbst bei acuten fieberhaften, wie Pneumonie, Typhus u. s. w. Wir können uns daher nicht wundern, dass diese Autoren im Ganzen und Grossen nur unangenehme Wirkungen wahrgenommen haben, nämlich:

1. mussitirende Delirien und Gesichtshallucinationen bei 13 Personen;
2. Schlaf, nur manchmal wie natürlich, öfter gestört;
3. intensive Röthung des ganzen Gesichtes mit Empfindung von Hitze am ganzen Körper;
4. Muskelschwäche, bisweilen recht hochgradig;
5. Kopfschmerzen, bisweilen des ganzen Cranium, bisweilen beschränkte er sich auf die Gegend der Interparietalsutur oder Stirn;
6. Trockenheit der Kehle und des Mundes;
7. Erweiterung der Pupillen und Sehstörungen.

Zur Anwendung jedes Arzneimittels gehört es eben, dass man die Indicationen richtig stellt, und das ist im vorliegenden Fall entschieden verabsäumt worden.

Wahrscheinlich gilt dasselbe von folgendem durch P. S. Root[2]) soeben publicirten Fall:

Eine Dame, die an Schlaflosigkeit litt, erhielt per os 2 mg Hyoscin. hydrobrom. Bald darauf verfiel sie in einen tiefen Stupor. Respiration flach, 50 pro Minute. Puls 96, voll. Zunge und Mund trocken. Pupillen stark erweitert. Gesichtsfarbe bläulich. Convulsive Bewegungen der unteren Extremitäten. Schluckbeschwerden, zuletzt vollständiges Schluckunvermögen. Der Zustand dauerte 2 Stunden, worauf es möglich war, Patientin zu erwecken; alsdann verfiel sie in einen sanften Schlummer.

Bei der Section getödteter Thiere fanden wir nie nach Hyoscininjectionen irgend welche pathologische Veränderungen. Tödtlich scheint das Mittel auf Thiere überhaupt nicht zu wirken, denn eine kleine Katze von 1250 g blieb sogar nach Application von 600 mg noch am Leben. Ein kleines Kaninchen,

1) Therapeutic Gazette. 15. Sept. 1886. p. 594.
2) Note on Hydrobromate of Hyoscine. Therapeutic Gaz. 15. Sept. 1886. p. 598.

Digitized by Google

welches 200 mg Hyoscin. hydrochlor. erhalten hatte, blieb nicht nur am Leben, sondern zeigte keine Vergiftungserscheinungen.

Auf die Circulation wirkt das Hyoscin sehr wenig ein, es lähmt den Hemmungsapparat, wodurch die Herzaction nur kräftiger werden kann. Bei Kaninchen scheint es auch in dieser Hinsicht gar keine Wirkung zu entfalten.

Die Respiration wird bei Kaninchen und Katzen nicht beeinflusst, bei Hunden tritt nach sehr grossen Dosen Dyspnoe ein.

Als Vergiftungserscheinungen sind beim Thiere zu verzeichnen: Erweiterung der Pupillen und Trockenheit im Halse.

An 2 Katzen wurden Krämpfe beobachtet. Die Thiere waren aber circa 5 Stunden aufgebunden, und diese Krämpfe sind daher wohl auf die unbequeme Lage zu beziehen, da die Reizbarkeit des Hirns durch Hyoscin nicht verändert wird.

Das Hyoscin ist ein Antagonist des Pilocarpins (Muscarins und Nicotins). In Versuch 10, wo bei einem Hunde nach Injection von 2 cg Pilocarpin alle für dieses Gift charakteristischen Erscheinungen, wie Erbrechen, Speichelfluss, Durchfall, auftraten, konnten alle Erscheinungen durch Hyoscin sofort aufgehoben werden.

An Menschen hat Sohrt ausser Coordinationsstörung, Erweiterung der Pupillen, Benommenheit des Kopfes und Trockenheit im Halse bei Injection von 1 mg keine weiteren Vergiftungserscheinungen constatiren können. Nun haben zwar andere Autoren Sinnestäuschungen, Delirien, Uebelkeit, Zittern, Suffocationserscheinungen bei Darreichung derselben Dosis beobachtet, aber sie verwandten das Hyoscin. hydrojod. und hydrobrom., während wir das salzsaure Präparat benutzten, welches vielleicht milder wirkt als die anderen beiden Salze.

VERSUCHSPARADIGMATA.

Versuch 1.

2 Fröschen wird das Herz freigelegt. Dem Frosch A werden 2 Tropfen einer Muscarinlösung in der Nähe des Herzens beigebracht, ebenso dem Frosch B. Frosch A: Nach einigen Minuten Herzstillstand in der Diastole. Frosch B: Hier tritt der Herzstillstand erst nach Instillation eines weiteren Tropfens der Muscarinlösung ein.

10 Minuten nach der Muscarininstillation wird dem Frosch A 1 Tropfen einer Lösung von 0,01 : 10 Hyoscin. hydrochlor. = 0,06 mg Hyoscin. hydrochlor. = 0,04 mg Hyoscin. pur. aufs Herz gebracht, worauf nach einigen Secunden hin und wieder Contractionen auftreten; nach 2 Minuten schlägt das Herz ganz normal. Das Controlherz des Frosches B verharrt lange in diastolischem Stillstande.

Digitized by Google

Versuch 2.

Die Herzen zweier Frösche werden wiederum durch je 2 Tropfen einer Muscarinlösung in Stillstand versetzt. Darauf dem Frosche A 1 Tropfen von der vierfach verdünnten vorigen Lösung von Hyoscin. hydrochlor. aufs Herz gebracht. Nach einigen Secunden treten Contractionen auf, nach einigen Minuten normaler Herzschlag. Das Controlherz des Frosches B verharrt im diastolischen Stillstand.

Versuch 3.

Die Hyoscinlösung wird noch auf die Hälfte verdünnt. Davon wird 1 Tropfen auf das Herz eines mit Muscarin vergifteten Frosches gebracht, es treten einige Contractionen auf, doch will das Herz nicht normal schlagen; darauf wird ein weiterer Tropfen derselben Lösung aufs Herz applicirt, wonach das Herz normal zu schlagen beginnt. Das Muscarinherz des Controlfrosches befindet sich im diastolischen Stillstand.

Versuch 4.

2 Fröschen wird das Herz freigelegt, das Herzbändchen durchschnitten, darauf die Medulla oblongata frei präparirt. Bei faradischer Reizung der Medulla, wie auch des Herzsinus erfolgt ein diastolischer Stillstand des Herzens. Dem Frosch A werden darauf 0,06 mg Hyoscin. hydochlor. aufs Herz applicirt, dem Frosch B dagegen 0,015 mg Hyoscin. hydochlor. Jetzt kann weder beim Frosche A noch beim Frosche B, selbst bei Anwendung der stärksten Ströme, ein Herzstillstand erzeugt werden. Ein Controlversuch ergiebt dasselbe Resultat.

Versuch 5.

Katze von 1270 g. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden. In der linken Jugularis ist die Venencanüle eingebunden, und in diese wird das Hyoscin injicirt.

Zeit	Menge des injicirten Hyoscin. hydrochlor. in mg	Blutdruck	Bemerkungen
9 h 53 m	0	98—100	
10 h 5 m	0,5	98—100	
10 h 15 m	0,5	100—116	Pupillen erweitern sich.
10 h 20 m	—	110—120	
10 h 25 m	1,0	120—125	
10 h 28 m	—	110—120	
10 h 30 m	—	110—120	
10 h 35 m	1,0	96—104	
10 h 40 m	—	96—104	
10 h 45 m	1,0	100—120	
11 h 5 m	2,0	90—100	
11 h 15 m	2,0	90—100	
11 h 25 m	2,0	90—100	Pupillen ad maximum erweitert.

Digitized by Google

Während des Versuches Puls und Respiration gut. Die Katze wird losgebunden, die Wunde vernäht. Am nächsten Tage hat sich die Katze vollständig erholt, läuft herum und frisst alle vorgelegten Speisen.

Versuch 6.

Hund von 7300 g. Rechte Carotis mit dem Manometer verbunden. In der linken Vena jugularis die Venencanülle. Beide Vagi freigelegt.

Zeit	Menge d. injicirten Hyosc. hydrochlor. in mg	Puls in d. Minute	Blutdruck	Respirat. in d. Min.	Bemerkungen
10 h 15 m	—	80	140—180	30	
10 h 40 m	—	81	140—180	32	
10 h 45 m	—	81	150—180	32	
10 h 47 m	—	84	150—170	33	
10 h 50 m	—	84	150—170	32	
10 h 55 m	—	84	150—170	32	Reizung des linken Vagus bei 150 mm Spiralenabstand. Starkes Absinken d. Blutdruckes.
10 h 58 m	—	86	150—180	32	
10 h 59 m	0,5	93	150—180	33	
11 h 2 m	—	108	150—180	33	
11 h 4 m	—	—	—	—	Reizung des linken und rechten Vagus bei demselben Spiralenabstande, wie vorher, ergiebt kein Absinken des Blutdruckes. Beim Abstande von 130 sinkt der Blutdruck gleichfalls nicht.
11 h 5 m	—	108	150—170	40	
11 h 7 m	0,5	109	180—200	35	
11 h 11 m	—	110	180—190	35	Pupillen stark erweitert.
11 h 15 m	—	110	180—190	35	Bei vollständig übereinandergeschobenen Spiralen bei Vagusreizung kein Absinken d. Blutdruckes.
11 h 16 m	0,5	—	180—190	—	
11 h 20 m	—	116	180—190	45	
11 h 25 m	—	120	180—190	45	
11 h 30 m	2,0	128	180—190	50	
11 h 37 m	2,0	124	180—190	—	
11 h 40 m	3,0	126	180—190	—	
11 h 45 m	3,0	—	—	—	
11 h 55 m	—	128	156—170	90	
11 h 58 m	5,0	132	140—160	150	
12 h — m	10,0	138	160—170	220	Der Hund entleert Harn, dieser wird behufs weiterer Untersuchung in einer Schale aufgefangen.
12 h 5 m	10,0	140	150—160	280	Starke Dyspnoe.
12 h 12 m	15,0	142	130—150	298	
12 h 20 m	—	—	—	300	

12 h. 25 m. wird der Hund losgebunden. Colossale Dyspnoe. Der Hund sitzt ruhig da, athmet wie nach schnellem Laufe. Zahl der Re-

Digitized by Google

spiration über 300 in der Minute. Um 4 Uhr Nachmittags hat sich die Dyspnoe gelegt; der Hund liegt ruhig da, schläft aber nicht. Puls 100, Respiration 50.

Am nächsten Tage Puls und Respiration wie vor dem Versuche. Der Hund ist munter, frisst. Die Pupillen etwas weit.

Versuch 7.

Katze von 1200 g wird tracheotomirt und die Cantile mit einer Marey'schen Lufttrommel in Verbindung gebracht. Die rechte Carotis ist mit dem Manometer verbunden. In der linken Vena jugularis ist die Venencantile eingebunden.

Zeit	Menge d. injicirten Hyosc. hydrochlor. in mg	Puls in d. Minute	Blutdruck	Respirat. in d. Min.	Bemerkungen
11 h 5 m	—	148	100—110	120	
11 h 53 m	10,0	168	100—110	123	
11 h 60 m	10,0	176	100—110	110	
12 h 10 m	40,0	172	100—110	80	
12 h 15 m	40,0	164	100—110	80	
12 h 25 m	40,0	144	100—110	82	
12 h 40 m	40,0	144	100—110	64	
12 h 50 m	40,0	151	100—110	62	
12 h 55 m	40,0	132	100—110	50	
1 h 5 m	40,0	112	100—110	50	Es treten Krämpfe auf.
1 h 15 m	40,0	112	80—100	46	

Die Katze wird abgebunden und in Freiheit gesetzt, die Krämpfe hören bald auf. Das Thier lebt noch 2 Tage nach dem Versuche, wird dann getödtet.

Die Section zeigt keine pathologischen Veränderungen der inneren Organe.

Versuch 8.

Katze von 1250 g tracheotomirt. In der linken Carotis die Arteriencantile, in der rechten Vena jugularis die Venencantile. Beide Vagi freigelegt.

Zeit	Menge d. injicirten Hyosc. hydrochlor. in mg	Puls in d. Minute	Blutdruck	Respirat. in d. Min.	Bemerkungen
10 h 55 m	—	230	140—150	60	
11 h 20 m	40,0	240	160—170	68	Bei Reizung der Vagi kein Absinken des Blutdruckes.
11 h 50 m	40,0	272	160—170	80	
11 h 60 m	40,0	260	130—140	—	
12 h 5 m	40,0	240	140—142	72	
12 h 15 m	40,0	208	140—142	76	
12 h 45 m	40,0	240	150—160	—	

Digitized by Google

Zeit	Menge d. injicirten Hyosc. hydrochlor. in mg	Puls in d. Minute	Blutdruck	Respirat. in d. Min.	Bemerkungen
1 h 7 m	40,0	220	—	68	Die Arteriencanüle durch Gerinnsel verstopft.
1 h 25 m	40,0	240	—	72	
1 h 40 m	40,0	230	150—160	76	Die Canüle ist wieder in Stand gesetzt.
2 h 5 m	40,0	260	150—160	—	Es treten hin und wieder Krämpfe auf.
2 h 30 m	40,0	230	150—160	76	
2 h 35 m	40,0	220	150—160	76	
2 h 45 m	40,0	230	160—170	75	Starke klonische Krämpfe.
2 h 55 m	40,0	232	150—160	—	
3 h 5 m	40,0	230	150—160	76	

Die Katze wird losgebunden. Nach einer Stunde hören die Krämpfe auf. Die Katze wird getödtet. Die Section zeigt keinerlei pathologische Veränderungen der inneren Organe.

Versuch 9.

Hund von 7300 g tracheotomirt. Die linke Carotis steht mit dem Manometer in Verbindung. Die Venencanüle in die rechte Vena jugular. eingebunden.

Zeit	Menge d. injicirten Hyosc. hydrochlor. in mg	Puls in d. Minute	Blutdruck	Respirat. in d. Min.	Bemerkungen
11 h 5 m	—	180	140—160	108	
11 h 30 m	20,0	240	180—200	118	Der Hund wird sehr unruhig.
11 h 45 m	20,0	244	140—160	—	Nach d. Injection Erbrechen, welches bald aufhört.
12 h 5 m	20,0	200	180—200	200	
12 h 30 m	—	188	180—200	300	Dyspnoe.
	Physostigmin in mg				Von jetzt ab wird Physostigmin injic.
12 h 35 m	20,0	140	220	30	
12 h 40 m	—	120	220	30	
12 h 45 m	—	120	—	—	
12 h 50 m	20,0	112	210	20	
1 h 2 m	20,0	124	160	24	Krampfhafte Zuckungen.
1 h 5 m	20,0	120	80	22	Hund ganz steif.
1 h 10 m	20,0	64	—	—	Darmbewegungen hörbar. Erbrechen.
1 h 15 m	—	—	—	—	Starke Physostigminkrämpfe.
1 h 25 m	—	—	150	—	

Versuch 10.

Hund von 770 g. Puls 160. Respiration 36. 9 h. 32 m. Injection von 2 cg Pilocarpin. 9 h. 35 m. Erbrechen schaumiger Massen. Speichelfluss zäher Massen. Durchfall. Dyspnoe. Thränenträufeln. Puls 64. 9 h. 37 m. Injection von 5 mg Hyoscin. Alle Erscheinungen schwinden binnen wenigen Minuten. 9 h. 45 m. Der Hund ist wieder ganz gesund.

Digitized by Google

Versuch 11.

Junger, säugender Hund von 770 g. Puls 200. Respiration 38 in der Minute. Um 9 h. 40 m. Injection von 50 mg Hyoscin. hydrochlor. Der Hund legt sich bald darauf hin, weil das Stehen ihm Mühe macht, indem er immer wieder in den Hinterbeinen zusammensinkt.

9 h. 45 m. Puls 190, Respiration 40. Die Stimme wird heisser.

10 h. Der Hund kann nicht mehr stehen, sondern sinkt immer wieder zusammen.

10 h. 12 m. Injection von 10 mg Hyoscin. hydrochlor. Puls 204, Respiration 33.

Am Nachmittage liegt der Hund ruhig auf der Stelle. Grosser Durst. In der Narkose blieb er bis zum Anbruch der Nacht liegen; Puls wie zu Anfang, etwas schwächer; Respiration normal. Tod in der Nacht wohl infolge des Schluckunvermögens. Section am anderen Morgen. Nirgends anatomische Veränderungen.

In der Blase 20—25 cm gelber klarer Harn, welcher mit Essigäther ausgeschüttelt wird. Der Aether in einer Glasschale verdunstet, hinterliess eine geringe Menge einer farblosen Masse. Diese wird in 4 Tropfen salzsauren Wassers gelöst, wovon 3 Tropfen, in das Auge einer Katze gebracht, deutlich 6 Stunden dauernde Mydriasis hervorbrachten.

Der letzte Tropfen auf ein Muscarinherz gebracht, brachte das Herz binnen wenigen Minuten zum Schlagen.

Versuch 12.

Katze von 860 g wird tracheotomirt, eine Cantile in die Vene eingebunden und dann curarisirt. Künstliche Respiration. Sodann wird durch einen in der Linea alba geführten Schnitt ein grösserer Theil des Darmes freigelegt und das Thier in den mit feuchten Dämpfen angefüllten, auf constanter Temperatur gehaltenen Wärmekasten gebracht, durch dessen Glasdeckel der Darm beobachtet werden kann, er bewegt sich wie ein normaler Darm in uneröffnetem Thiere. Jetzt wird etwas Muscarin, welches zu diesem Behufe aus frischen Fliegenpilzen dargestellt und von dem umgekehrt wirkenden atropinartigen Alkaloid befreit worden war, in die Vene injicirt, worauf der Darm sich lebhaft zu contrahiren beginnt. Sodann wurden 5 mg Hyoscin. hydrochl. in derselben Weise injicirt und dadurch die Bewegung des Darmes auf das Normale zurückgeführt. Eine zweite Injection von weiteren 10 mg änderte an der Erscheinung nichts mehr, sondern der Darm contrahirte sich wie am Anfang.

Sodann werden auf gleiche Weise 5 mg Physostigmin injicirt, worauf die Darmbewegungen fast unmittelbar wieder an Intensität zunehmen und krampfhaft werden. Durch Injection weiterer 10 mg Physostigmin nimmt die Darmbewegung noch mehr zu.

Versuch 13.

Ein grosser Hund wird tracheotomirt, die Vene freigelegt, eine Venencantile eingebunden. Darauf wird der Schädel trepanirt, die Regio cruciata freigelegt und die Dura geschlitzt.

Digitized by Google

Reizung der Regio cruciata mit dem faradischen Strom bei Spiralenabstand von 85 bewirkt allgemeine epileptische Krämpfe von 2½ Minuten Dauer. Nach dem Anfall Erbrechen.

11 h. 45 m. Injection von 0,1 Hyoscin. hydrochlor.

11 h. 49 m. Reizung der Regio cruciata beim selben Spiralenabstand. Allgemeine epileptische Krämpfe von 2 Minuten Dauer.

11 h. 59 m. Injection von 0,1 Hyoscin. hydrochlor.

12 h. 4 m. Reizung der Regio cruciata beim vorigen Spiralenabstande. Krämpfe von derselben Stärke wie vorher. Dauer 2 Minuten.

12 h. 15 m. Injection von 0,1 Hyoscin. hydrochlor.

12 h. 20 m. Beim Spiralenabstand von 170 keine Krämpfe. Beim Spiralenabstand von 134 kein Anfall. Beim Spiralenabstand von 85 Anfall wie vorher.

Versuch 14.

Kleines Kaninchen. Subcutane Injection von 60 mg Hyoscin. hydrochlor. Bald nach der Injection Pupillenerweiterung, sonst keine pathologischen Veränderungen. Das Thier wurde eine Woche beobachtet, es war ebenso munter, wie vor der Injection, frass gut und konnte nachher zu anderen Versuchen gebraucht werden.

Versuch 15.

Kleines Kaninchen. Subcutane Injection von 200 mg Hyoscin. hydrochlor. brachte ausser Pupillenerweiterung keine Veränderungen am Thiere hervor. Das Thier wurde 1 Woche lang beobachtet.

Versuch 16.

Grosser Hund, etwa 30 kg, ruhig an der Kette liegend.

Zeit	Puls in d. Minute	Bemerkungen
12 h — m	102	
12 h 10 m	103	
12 h 20 m	103	
12 h 30 m	102	
12 h 35 m	—	Injection von 40 mg Hyoscin subcutan am Rücken.
12 h 36 m	110	
12 h 37 m	120	Puls sehr kräftig.
12 h 38 m	130	
12 h 40 m	135	
12 h 45 m	140	Thier wird sehr unruhig. Pupillen werden sehr weit, der Mund trocken.
12 h 50 m	148	
12 h 55 m	150	
1 h — m	148	Stuhlentleerung und heftiges Erbrechen.
2 h — m	136	Das Thier hat sich beruhigt u. liegt wie ein norm. Hund, ohne zu schlafen.
3 h — m	117	Stärkste Mydriasis.
4 h — m	103	Thier säuft mehrere Male.
4 h 10 m	106	
4 h 30 m	95	Puls kräftig, von Zeit zu Zeit aussetzend.
4 h 31 m	—	Injection von 10 mg Atropinsulfat subcutan.

Digitized by Google

4 h. 31 m. Subcutaninjection von 2 mg Atropin.

Zeit	Puls in der Minute	Bemerkungen
4 h 35 m	148	
4 h 40 m	150	
4 h 58 m	148	
5 h — m	148	
5 h 30 m	140	
7 h — m	140	Puls sehr schwach, schwer zu zählen.

Versuch 17.

Katze von 1740 g. Carotis mit dem Manometer in Verbindung; in der Jugularis eine Venencanüle.

Zeit	Menge der injicirten Alkaloide in mg	Puls in d. Min.	Blutdruck	Bemerkungen
11 h 15 m	—	160	110	Vaguserregbarkeit normal.
11 h 40 m	10 Hyoscin	164	110	
11 h 55 m	—	169	115	Erregbarkeit des Vagus geschwunden.
12 h — m	2 Atropin	200	120—130	Von jetzt ab wird Atropin injicirt.
12 h 5 m	—	200	110—120	
12 h 15 m	—	208	110	
12 h 20 m	8 Atropin	—	137	
12 h 25 m	—	—	60	Bald darauf sinkt der Blutdruck auf 0 und das Thier stirbt.

Versuch 18.

Je zwei Fröschen werden Dosen von 0,5, 1, 3, 5, 20, 40 und 60 mg Hyoscin. hydrochlor. unter die Rückenhaut injicirt. Bei allen Fröschen wurde im Verlauf mehrerer Wochen weder eine Störung in den motorischen Functionen, noch in der Reflexerregbarkeit wahrgenommen. Tetanische Anfälle kamen auch nicht vor.

Die Frösche wogen durchschnittlich 30—35 g.

Die ausführlichen Protokolle zu Versuch 19—25 sind von der Redaction als zu umfangreich gestrichen worden. Wer sich für dieselben interessirt, muss sie in der Sohrt'schen Dissertation nachlesen.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Digitized by Google

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Digitized by Google

Digitized by Google

GENERAL LIBRARY
UNIVERSITY OF CALIFORNIA—BERKELEY
SEVEN DAY USE
RETURN TO DESK FROM WHICH BORROWED
This publication is due on the LAST DATE
stamped below.

Biology Library

JUL 13 1976

RB 17-40m-8,'54
(6295s4)4188

Digitized by Google

RB1
A6
v.1.22
104147
BIOLOGY
LIBRARY
G

Digitized by Google

Digitized by Google